FACULTE de MEDECINE - PARIS-SUD

THESE

64

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(diplome d'état)

par

SABINE CATELOY

née le 1 février 1946 à Rouen

présentée et soutenue publiquement le 1971.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DREPANOCYTOSE

A propos de 30 cas étudiés à l'hopital Adolphe Sicé de Pointe Noire République Populaire du Congo.

Président: L.C. BRUMPT - Professeur.

PARIS - 1971 -

A MA MERE

Dont l'amour et le soutien éclairé
ne m'ont jamais fait défaut

A MON FRERE

Pour son appréciable contribution

A MON FIANCE

Qui m'a fait découvrir l'Afrique

A MA FAMILLE

En témoignage de mon affection

A TOUS MES AMIS

A CHANTAL

Pour son aide "frappante"

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MADEMOISELLE COQUELET M.L. et

A MONSIEUR LE DOCTEUR JAEGER G.

Qui m'ont tous deux dirigée dans
ce travail avec une gentillesse et
une compréhension qui n'ont d'égale
que leur grande connaissance des
affections de l'hémoglobine

A TOUTE L'EQUIPE MEDICALE DE POINTE NOIRE

Pour son aide précieuse et plus
particulièrement

Le Docteur COURROUGE
Mademoiselle JUBIN Joëlle
Le Docteur LIAHUCA du C.N.P.S.
Les Soeurs Infirmières
et le Personnel du laboratoire d'hématologie
sans lesquels ce travail n'aurait pu être fait.

A MES MAITRES D'ENSEIGNEMENT :

Monsieur Le Professeur A. DOMART

Monsieur Le Professeur M. GAULTIER

Monsieur Le Professeur M. FEVRE

Monsieur Le Professeur BRISSAUD

Monsieur Le Professeur G. BROUET

Monsieur Le Professeur P. SOULIE

Monsieur Le Docteur MISES

Monsieur Le Professeur ALAGILLE

Monsieur Le Docteur LEROY

Monsieur Le Professeur BOUVIER

À MON MAITRE LE PROFESSEUR L.C. BRUMPT

Professeur de la chaire de Pathologie Exotique,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, en témoignage de mon respectueux attachement, et de ma vive reconnaissance pour l'enseignement que j'ai reçu dans son service.

PLAN DE L'ETUDE

- INTRODUCTION.

CHAPITRE I - PHYSIOLOGIE DE L'HEMOGLOBINE

CHAPITRE II - RAPPEL MEDICAL SUR LES HEMOGLOBINOSES S.

CHAPITRE III - SUJETS EXAMINES.
METHODES ET TECHNIQUES D'ETUDE.

CHAPITRE IV - RESULTATS.

- CONCLUSIONS.

- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

En 1910, Herrick décrivait une ANEMIE A HEMATIES FALCIFORMES chez un Noir américain. Par la suite, le test d'Emmel (1917) permit d'en établir l'aspect familial, suit le mode héréditaire de transmission (Neel en 1947). Il fallut cependant attendre les travaux de Pauling et Itano sur la vitesse de migration électrophorétique des hémoglobines, en 1949, pour en connaître la cause. Depuis, de très nombreux travaux sensibles sur l'hémoglobinose S et l'anémie falciforme ont engagé et largement décrit tous les aspects cliniques, morphologiques, biologiques et génétiques de cette affection.

On sait que la drépanocytose est une hémoglobinose due à l'anomalie d'un gène de structure. Elle entre ainsi dans le vaste cadre des anémies hémolytiques congénitales. Contrairement à certaines hémoglobinoses qui intéressent surtout le généticien ou l'anthropologue, l'hémoglobinose S doit être connue du médecin tropicaliste parce qu'elle est souvent dramatique et qu'elle frappe plus particulièrement les Noirs. Elle se traduit chez les homozygotes par une affection actuellement incurable, la SICKLEMIE, et n'a pas d'incidence pathologique chez les hétérozygotes, ou SICKLEMIQUES, simples porteurs du trait génétique, sauf circonstances particulières qui peuvent déclencher des accidents graves.

La drépanocytose tue à l'heure actuelle 80.000 enfants par an en Afrique Noire (Lehmann 1969). Le trait HbS touche en effet une proportion très importante de la population de ces régions (30 à 40% au Congo) et il est probable que ce chiffre ne diminuera pas tant que des mesures orthogéniques efficaces ne pourront être prises dans les pays en voie de développement concernés par ce problème. Bien au contraire, l'amélioration progressive du niveau de vie et d'hygiène permet déjà aux drépanocytaires une survie de plus en plus longue dans ces

pays, ce qui laisse prévoir que les médecins devront faire face à un nombre de malades toujours croissant.

C'est précisément parce qu'au cours d'un stage dans un hopital de la République Populaire du Congo (ex-Congo-Brazzaville) nous avons été frappés par le nombre de ces drépanocytaires dans les différents services de médecine et de chirurgie, que nous avons tenté, autour de trente cas suivis personnellement, de réaliser une mise à jour des données actuelles sur la drépanocytose. Nous espérons ainsi être utiles aux médecins de plus en plus nombreux qui traitent des Africains en France, et aux jeunes médecins qui, comme nous l'avons fait, vont partir exercer Outre-Mer.

Pour ceux-là, nous aimerions souligner ici certains des problèmes posés par cette affection dans un cadre tropical. Sur le plan diagnostic d'abord, parce que l'extrême polymorphisme de la symptomatologie de la drépanocytose, associé ou intriqué à une pathologie exotique elle-même riche et variée, déroute un peu au début. Rapidement cependant, le médecin doit évoquer ce diagnostic devant une anémie, un gonflement de pied ou de main ou une douleur osseuse après avoir éliminé, évidemment, un paludisme, une ankylostomiase, une malnutrition ou une infection microbienne sur terrain débilité, bien que toutes ces affections puissent coexister et accompagner la drépanocytose. Le diagnostic de certitude, c'est le laboratoire qui devrait le donner. Le laboratoire ? Peu de médecins en Afrique disposent de l'installation nécessaire à une détermination hématologique rigoureuse : appareils à électrophorèse et même quelquefois de produits nécessaires. Ils n'en ont que plus de mérite à établir rapidement, avec des moyens réduits, des diagnostics permettant d'entreprendre le traitement.

Le plan thérapeutique, lui, pose également d'importants problèmes. Celui d'abord, du contact avec le malade et sa famille. Peu de parents, et surtout peu de mères, comprennent et parlent

suffisamment le français ; expliquer, dans ces conditions, la nécessité d'une transfusion immédiate n'est pas toujours facile, même avec un bon interprète, surtout si, comme c'est nécessairement le cas faute de banques du sang, c'est précisément la famille du malade qui doit fournir le donneur. Au cours de l'interrogatoire, il faudra savoir s'armer de patience car les explications sont longues et arduës pour souvent n'obtenir que des renseignements de peu d'intérêt. Il faudra proscrire de son vocabulaire certains mots "tabous" ou mal venus pour ne pas indisposer le patient et savoir ainsi évoluer sans heurts au milieu de coutumes et de rites particuliers, aux conséquences souvent dangereuses pour le malade, pratiques dont il faudra limiter les effets si on ne peut les empêcher.

Avant de présenter les résultats de notre étude médicale de trente drépanocytaires et l'étude génétique d'une famille de onze enfants dont cinq drépanocytaires, il nous a semblé utile de les situer par rapport aux connaissances actuelles en faisant un bref rappel sur la physiologie de l'hémoglobine et sur la pathologie de l'hémoglobinose S.

C H A P I T R E I

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR LES HEMEGLOBINES

- L'HEMOGLOBINE NORMALE
  - Structure et fonction
- GENETIQUE
- L'HEMOGLOBINE S
- DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

HEMOGLOBINE NORMALE

(21)-(34)

téine comprenant deux parties :

- un groupement prosthétique appelé HEME, noyau tétrapyrrolique lié à un atome de fer.
- une partie protéique, la GLOBINE, responsable de la spécificité de l'hémoglobine.

La molécule dont la forme globale est sphéroïde (65Å × 55Å × 50Å) a un poids moléculaire d'environ 64500. C'est un tétramère formé de 4 chaînes polypeptidiques identiques deux à deux, chaque chaîne étant liée à un hème.

On connait 5 types de chaînes polypeptidiques symbolisées par les lettres grecques α , β , γ , δ et ε .

L'homme possède au moins 4 hémoglobines physiologiques :

L'hémoglobine A : qui constitue 98% de l'hémoglobine totale de l'adulte. Elle est formée par deux chaînes α et deux chaînes β

$\longrightarrow \alpha_2 \beta_2$

L'hémoglobine A_2 : représente 2 à 3% de l'hémoglobine totale de l'adulte. Elle est formée par deux chaînes α et deux chaînes δ

$\longrightarrow \alpha_2 \delta_2$

L'hémoglobine fœtale : HbF présente chez le fœtus et le nouveau-né. Elle représente 50 à 80% de l'hémoglobine à la naissance. Sa proportion diminue progressivement au cours des premiers mois, pour atteindre vers le 7ème mois un taux égal ou inférieur à 1% qui est celui de l'adulte. Elle est formée par deux chaînes α et deux chaînes γ.

$\longrightarrow \alpha_2 \gamma_2$

L'hémoglobine embryonnaire : Hb Gower, est trouvée uniquement durant les trois premiers mois de la vie intra-utérine, elle disparait quand la longueur de l'embryon est d'environ 8cm.

α et deux chaînes Σ

$\longrightarrow \alpha_2 \Sigma_2$

Remarquons que la chaîne α est commune à toutes les hémoglo-

structure de l'hémoglobine est parfaitement connue. Cette

re, secondaire, tertiaire et quaternaire.

A) La structure primaire.

Les quatre globines sont constituées par l'enchaînement d'une vingtaine d'acides aminés. Tous les acides aminés ont la structure suivante :

$$NH_2 - \underset{\underset{R}{|}}{CH} - COOH \qquad \text{ou} \quad NH_3^+ - \underset{\underset{R}{|}}{CH} - COO^-$$

Ils diffèrent uniquement par leur chaîne latérale (R). Suivant la composition de cette chaîne latérale, on peut classer les acides aminés en trois groupes :

- les acides aminés polaires chargés = arginine, lysine, histidine, glutamique, aspartique.
- les acides aminés polaires non chargés = sérine, thréonine, tyrosine, cystéine, glutamine, asparagine.
- les acides amines apolaires = valine, leucine, isoleucine, proline, alanine, méthionine, tryptophane, glycocolle.

Les acides aminés sont liés entre eux par des liaisons peptidiques entre le -COOH de l'un et le $-NH_2$ de l'autre avec élimination d'eau suivant le schéma :

$$NH_2-\underset{\underset{R}{|}}{CH}-CO\text{(OH H)}HN-\underset{\underset{R'}{|}}{CH}-COOH \longrightarrow NH_2-\underset{\underset{R}{|}}{CH}-CO-NH-\underset{\underset{R'}{|}}{CH}-CO\ldots\ldots NH-\underset{\underset{R^n}{|}}{CH}-COOH$$

Les acides aminés sont numérotés en commençant par l'acide aminé portant le groupement $-NH_2$ libre (acide aminé N-terminal). Les chaînes se terminent par un groupement -COOH libre porté par l'acide aminé C-terminal.

La chaîne α comporte 141 acides aminés, les autres chaînes, 146. Les charges positives et négatives des acides

dépend des charges des chaînes latérales.

La succession des acides aminés dans une chaîn , sa séquence linéaire, particulière à chaque protéine, constitue la structure primaire.

B) La structure secondaire

Les acides aminés ne sont pas attachés ensemble en ligne droite ; la chaîne affecte la forme d'une spirale de [illegible] aminé et le carboxyl d'un autre se trouvent en concordance sur deux spires successives à une distance convenable pour que se forme une liaison hydrogène. Chaque tour de spire comprend 3,6 résidus (acides aminés). C'est l'α-hélice de Pauling.

Seulement 75% de la molécule se trouvent sous cette forme. En effet, l'hélice est souvent interrompue par une proline, acide aminé cyclique dont la configuration ne peut pas s'intégrer dans la spirale. La chaîne est ainsi formée de huit segments hélicoïdaux désignés par les lettres A à H, séparés par des segments non hélicoïdeux eux-mêmes désignés par les lettres des deux hélices adjacentes.

C) La structure tertiaire (cf. schéma n° 1 page 16)

Le repliement des hélices sur elles-mêmes, grâce aux segments inter-hélicoïdaux, provoque des liaisons entre les chaînes latérales des acides aminés ainsi rapprochés. Ces liaisons sont de plusieurs ordres :

- Liaisons covalentes,
- Liaisons ioniques,
- Liaisons hydrogènes,
- Forces de Van Der Vaals.

L'ensemble réalise une structure globulaire compacte ménageant près de sa surface une cavité dans laquelle une molécule d'hème est enfouie, cavité appelée "poche de l'hème". L'atome de fer est directement attaché à une histidine de

l'hélice F (histidine proximale), His. 92 sur la chaîne β
His. 87 sur la chaîne α, avec laquelle il forme une liaison
stable et une histidine de l'hélice E (histidine distale), His. 63 de la chaîne β, His. 58 sur la chaîne α, avec laquelle il forme une liaison labile par l'intermédiaire [illegible]. En plus de ces deux liaisons l'hème est rattaché aux acides aminés environnants par de nombreuses liaisons hydrophobes.

Toutes les globines animales et humaines ont la même structure spatiale. Aussi la nomenclature par segments est-elle plus rationnelle, faisant mieux apparaître les analogies et les différences entre les diverses globines. Ainsi l'histidine proximale liée au fer occupe toujours la position F_8 (8ème résidu de l'hélice F) et l'histidine distale, la position E_7.

3) La structure quaternaire

Le mode d'union des quatre chaînes entre elles réalise la structure quaternaire. Il y a très peu de contacts entre les chaînes homologues $\alpha_1 \alpha_2$ et $\beta_1 \beta_2$. Par contre, il existe deux sortes de contacts entre chaînes différentes :

- contacts $\alpha_1 \beta_1$ (ou $\alpha_2 \beta_2$) serrés et rigides.
- contacts $\alpha_1 \beta_2$ (ou $\alpha_2 \beta_1$) moins rigides et permettant un certain glissement. (cf. schéma n° 3 page 17).

L'imbrication des quatre chaînes ménage une cavité centrale communiquant avec l'extérieur.

-:-

L'hémoglobine se présente sous la forme d'une molécule stable et adaptée à sa fonction. Par beaucoup d'aspects elle resemble à une micelle de savon. Les groupements polaires hydrophiles dirigés vers l'extérieur assurent sa solubilité. Les chaînes latérales hydrophobes occupant sa région interne lui confèrent une plus grande stabilité en particulier dans la région du site de l'hème et au niveau des liaisons entre chaînes. L'exclusion des molécules d'eau à l'intérieur de la poche de

[illegible] est une condition nécessaire à la fixation réversible de [illegible] cation des structures tertiaires et quaternaires qui ont été décrites par Perutz (diffraction des rayons X). En passant de [illegible], l'hémoglobine s'expanse et permet l'introduction du 2-3 DPG dans la cavité interne. Ce mouvement a été décrit comme une respiration paradoxale. Ce comportement, spécifique du tétramère, explique l'allure sigmoïde de la courbe d'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Seule la structure quaternaire intervient par l'in[illegible]. Ce mécanisme, démontré grâce à la diffraction des rayons X, a été confirmé expérimentalement par l'étude de certaines hémoglobines anormales dont la mutation interessait un endroit clef. Cette connaissance approfondie a permis d'expliquer, à l'échelon moléculaire, la physiopathologie de certaines maladies héréditaires.

G E N E T I Q U E

Comme pour toutes les protéines, la biosynthèse de l'hémoglobine est génétiquement déterminée.

L'unité fonctionnelle génétique qui commande la synthèse d'une seule chaîne polypeptidique, est appelée un cistron.

D'après les théories génétiques modernes (Monod et Jacob) la biosynthèse qualitative et quantitative des protéines et en particulier de l'hémoglobine est soumise à deux types de gènes :

- Gènes de structure
- Gènes de régulation

A) Gènes de Structure

La globine est synthétisée dans le cytoplasme cellulaire au niveau des ribosomes, plus particulièrement dans les érythroblastes basophiles très chargés en A R N.

Chaque chaîne compte un nombre déterminé d'acides aminés (de l'ordre de 150) et dans un ordre précis.

Cet ordre d'enchaînement est régi par les gènes de structure : il correspond à un ordre dans l'enchaînement des bases de l'A D N du gène (codage par triplets).

Les acides aminés solubles dans le cytoplasme sont d'abord activés en présence d'A T P par un enzyme spécifique, puis ils sont ensuite transportés dans les ribosomes par des acides ribonucléiques solubles spécifiques pour chacun, et appelés ARN-messagers.

L'emplacement des complexes acides aminés activés-ARN-solubles dans le ribosome est déterminé par les triplets des ARN-solubles.

Les bases azotées de ces triplets viennent s'unir sur les bases complémentaires de l'ARN-messager. Celui-ci apporte l'information génétique portée sur l'ADN, puisque l'ARN-messager s'est formé dans le noyau par réalisation sur une des bases de l'ADN sous l'action d'un enzyme spécifique :

l'ADN-ARN-polymérase.

La séquence des acides aminés d'une chaîne polypeptique est donc déterminée par le gène de structure commandant la disposition des bases azotées dans l'ADN. Si une mutation survient en un point du gène, il suffit qu'elle porte sur une seule des trois bases du triplet pour qu'elle modifie le code au niveau d'une base de l'ADN, ce qui va se traduire par la substitution d'un acide aminé par un autre au niveau de la chaîne protidique.

En d'autres termes, une altération du gène de structure entraine une altération qualitative de l'hémoglobine synthétisée, il n'y a pas, en principe, de modification de la quantité formée.

B) Gènes de régulation

Leur rôle est de régler la quantité de la protéine qui est synthétisée sous l'action des gènes de structure, leur action s'exerce par l'intermédiaire d'un répresseur. Il faut que ce dernier soit inactivé pour que la protéine soit synthétisée. C'est le cas de la thalassémie, où les hémoglobines normales sont trouvées dans des proportions anormales.

C) La Transmission

La transmission des hémoglobines se fait sur le mode mendélien autosomique dominant. L'anomalie s'exprime chez les hétérozygotes par un taux d'hémoglobine anormale égal ou inférieur à 50%. Chez les homozygotes, 100% de l'hémoglobine est sous forme anormale. En fait, les gènes de structure ne contrôlent que la séquence des acides aminés dans chaque chaîne ; on sait qu'à chaque chaîne correspond un gène. Tout porte à croire actuellement que la chaîne β ne correspond qu'à un seul gène, alors qu'il existe au moins deux gènes pour la chaîne γ. En ce qui concerne les gènes α il est permis de penser qu'il en existe plusieurs.

D) La Mutation

La plupart des hémoglobines anormales ne diffèrent de l'hémoglobine A normale que par la substitution d'un seul acide aminé. On connait cependant quelques rares exceptions. Lorsque la mutation interesse l'intérieur de la molécule elle entraîne des troubles en général graves. Si un acide aminé interne est remplacé par un autre, la stabilité de la molécule [illegible] introduit un groupement polaire, (anémie hémolytique par hémoglobine instable). S'il s'agit d'une mutation au niveau des contacts $\alpha_1 \beta_2$ [illegible] modifiée. Lorsque la mutation se situe au niveau de la poche de l'hème, il y aura tendance à la méthémoglobinisation et à l'hémolyse. Par contre, une mutation touchant la zone externe est pratiquement sans incidence pathologique sauf précisément pour l'hémoglobine S.

L'HEMOGLOBINE S

Ce fut la première reconnue parmi les hémoglobines anormales. Elle se caractérise par le remplacement de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne β par une valine. Depuis longtemps déjà, on en connaissait l'expression hématologique : la falciformation des hématies sous l'action de la baisse de la pression partielle de l'oxygène. Ce phénomène a suscité de nombreux travaux pour tenter de déterminer son mécanisme. On a d'abord pensé à une précipitation de l'hémoglobine S dans le globule rouge, par baisse de la solubilité, en effet :

- Hb O_2A et Hb O_2S ont la même solubilité
- Hb A est 2 fois moins soluble que Hb O_2A
- Hb S est 50 fois moins soluble que Hb O_2S

mais cette hypothèse n'a jamais pu être vérifiée.(37)

L'étude optique et la diffraction des rayons X montrent la formation de tactoïdes très différents de véritables cristaux qui évoquent une modification de la structure protéique (Dervichian).

Murayama, en faisant une étude des propriétés de l'Hb S à différente température, a pensé qu'un remaniement moléculaire de la séquence aminé voisine du N-terminal de la chaîn β provoquait la formation d'une structure cyclique en bout de chaîne.

Cette modification pouvait favoriser la réunion avec d'autres molécules de globine et expliquer ainsi la constitution des agrégats observés dans les hématies falciformes. (cf. schéma n° 4 page 18).

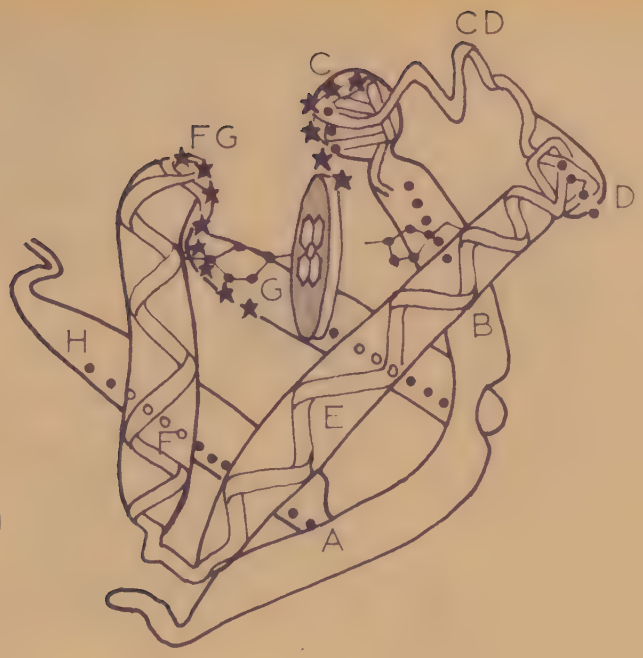
(4)A l'heure actuelle, cette explication parait assez solidement établie. L'extrémité N-distale de l'hémoglobine est normalement flottante, mais dans les chaînes β_S, l'introduction d'un résidu hydrophobe (valine) en position 6, crée une structure nouvelle (cf. schéma n° 5 page 18). Cette boucle est formée par la liaison hydrophobe entre les deux valines.

Elle est renforcée par la création d'un pont hydrogène entre deux résidus anormalement rapprochés par la nouvelle structure. Cette configuration n'entraîne pas de propriétés différentes tant que la molécule est sous forme oxygénée. Mais lorsqu'elle est sous forme désoxygénée, la boucle vient au contact d'une portion complémentaire de la chaîne α d'une autre molécule d'hémoglobine (cf. schéma n° 2 page 16). Cette complémentarité spatiale entraîne une liaison et il y a formation d'un haut polymère d'hémoglobine. La complémentarité varie suivant les cas : maximale avec l'hémoglobine S, elle est beaucoup moins importante avec l'hémoglobine A et inexistante avec l'hémoglobine F. Ceci explique la différence entre homozygote et hétérozygote et la rareté des accidents dans la thalasso-drépanocytose, chez les doubles hétérozygotes SC et dans la persistance héréditaire de l'hémoglobine F. Bessis (1970) a permis, par de très belles photos au microscope électronique à balayage, de visualiser dans le globule rouge, ce phénomène de la polymérisation de l'hémoglobine S. Ces polymères sont en effet beaucoup plus longs que la molècule d'hémoglobine A et sont surtout rigides, provoquant la déformation du globule rouge qui prend une forme de croissant (ou faucille). Les tactoïdes entraînent la déformation du globule rouge qui perd ainsi toutes ses possibilités d'adaptation pour franchir les petits capillaires ; de plus la forme en faucille facilite l'enchevêtrement des globules les uns dans les autres. Plus la concentration en hémoglobine S réduite est élevée plus facile est la formation de tactoïdes, autre différence entre la forme homozygote et hétérozygote. (2-3)

Tout cela concorde pour ralentir la circulation sanguine au niveau des vaisseaux : il y a STASE. Les globules rouges déformés sont engloutis dans le système réticulo-endothélial de la rate et du foie ce qui explique leur DUREE DE VIE raccourcie. Un autre facteur important est l'ACIDOSE : in vivo et in vitro, la falciformation ne se fait pas si le pH du sang est du côté alcalin des valeurs normales. Quand il y a stase, (25)

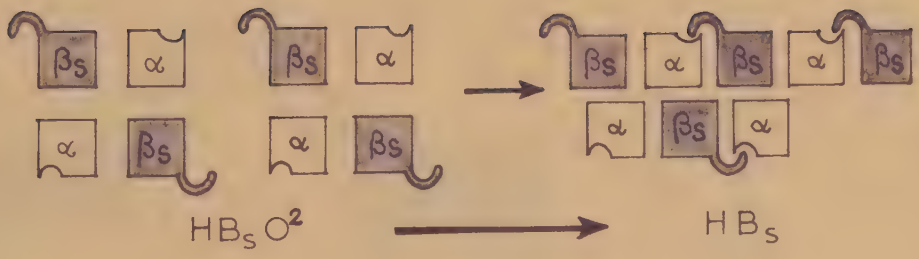
la désoxygénation [illegible] il y a FALCIFORMATION, celle-ci causant de nouvelles stases par blocage des vaisseaux, la stase elle-même pouvant causer l'acidose. "CERCLE VICIEUX" où chacun de ces trois éléments : stase, acidose, falciformation est une conséquence et une cause des deux autres. Ce phénomène peut se produire dans n'importe quelle partie de l'organisme ce qui explique l'extrême polymorphisme de la maladie : infarctus osseux, pulmonaire, mésentérique, oculaire, etc. ... Il se produit plus fréquemment dans les territoires où la circulation est physiologiquement peu importante (crête tibiale, malléole), d'où l'apparition d'ulcères chroniques très longs à guérir. De plus, comme la survie du globule rouge est diminuée, la moelle osseuse est obligée de travailler plus et il y a hyperplasie (poil de brosse). Tout cela éclaire d'un jour nouveau, la physiopathologie de la drépanocytose.

Ces nouvelles conceptions des mécanismes de la falciformation ont permis de prévoir des possibilités thérapeutiques théoriques. Par exemple, on sait que l'addition in vitro, d'un produit très hydrophobe, comme le propane, peut corriger cette liaison anormale. Le même mécanisme explique les essais faits avec l'urée. Pour l'instant rien n'a encore été tenté in vivo mais il n'est pas interdit de penser qu'un abord pharmacologique devienne possible.(4)



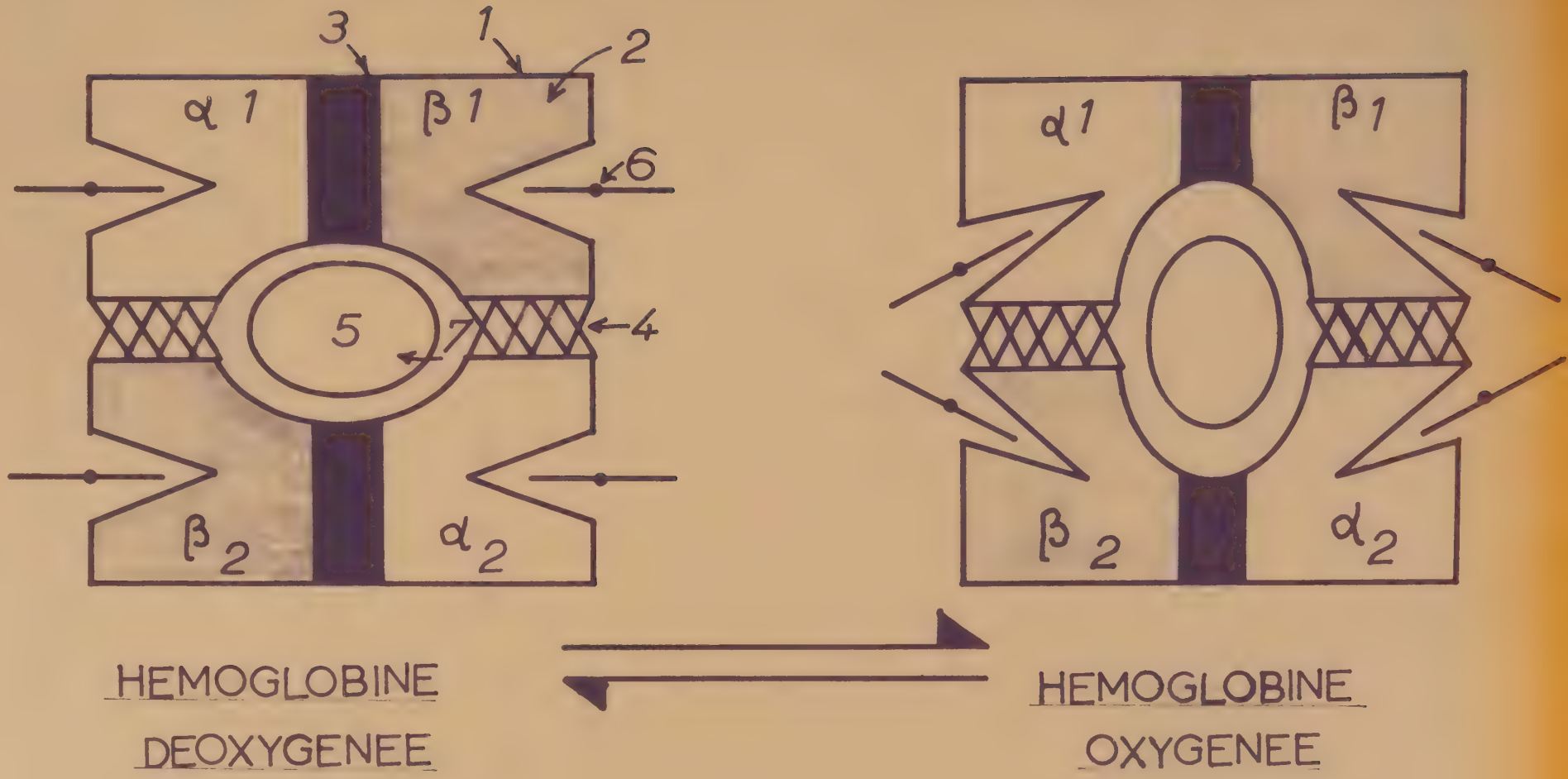
eprésentation schématique du
tramère d' hémoglobine.

SCHEMA N°1 (34)



Formation d'un haut polymère d'hémoglobine

SCHEMA N°2 (4)

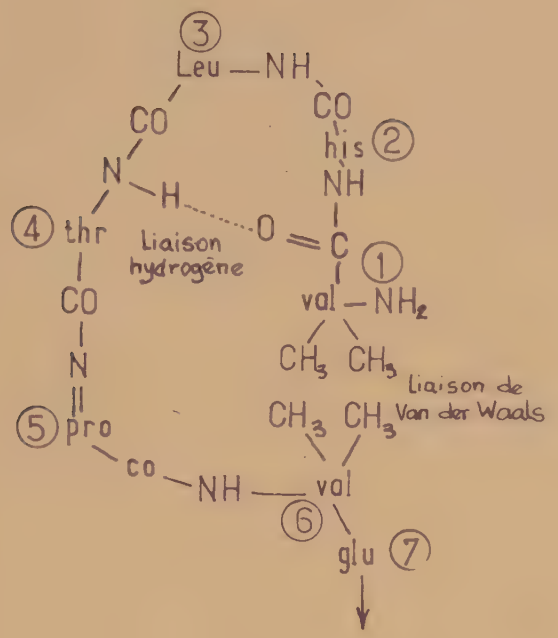


1) EXTERIEUR.
2) INTERIEUR.
3) CONTACT α_1 β_1
4) CONTACT β_1 α_1
5) CAVITE CENTRALE
6) POCHE DE L'HEME.
7) MOLECULE DE 2.3 DIPHOSPHOGLYCERATE

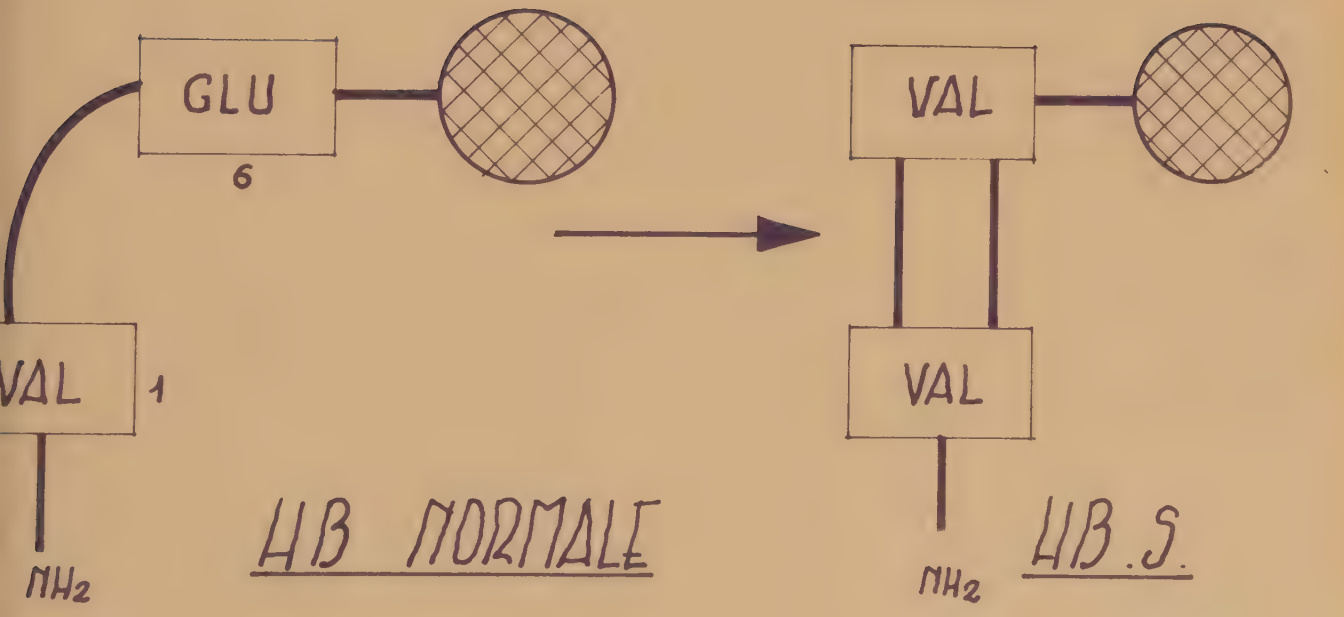
Structure spatiale et aspect général d'une sous-unité. (4)

SCHEMA N°3

SCHEMA N° 4 :



Structure cyclique de l'extrémité N_terminale de la chaine β de l'hbs.
(selon Murayama)(37.)



SCHEMA N° 5 : Représentation schématique de la boucle terminale.(4)

DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DE LA DREPANOCYTOSE

(7)-(41)-(43)

Comme nous vous l'avons déjà dit, cette maladie fut décrite par Herrick, sous le nom d'anémie à hématies falciformes chez les Noirs américains. Aux Etats-Unis, la fréquence de la sicklémie dans la population noire est de 8% et celle de la sicklanémie de 0,2%. Trente ans après sa découverte en Amérique, l'existence de la drépanocytose fut reconnue en Afrique. On la trouve dans une partie de l'Afrique Occidentale, toute l'Afrique Equatoriale, Madagascar, Ceylan et le Sud de l'Inde. Cette zone représente ce qu'on appelle la "Ceinture Sicklémique". Sa répartition n'est absolument pas homogène.

En Afrique cette zone est limitée au Nord par une ligne allant de l'embouchure du Sénégal à la frontière méridionale de la Somalie, au Sud par le cours du Zambèse. Le maximum de fréquence de l'hémoglobine S se situe au Moyen Congo et les foyers des tribus Ambas, voisins de l'Ouganda, présentent des taux de 45%. Vers le Sud les chiffres diminuent très vite, le Zambèse constituant pour ainsi dire une frontière naturelle tandis qu'à l'Ouest et au Nord la fréquence baisse beaucoup plus progressivement à mesure que l'on s'éloigne du Congo. Mais l'hémoglobine S peut être totalement absente dans des populations négroïdes typiques.

Inversement, elle existe chez des sujets blancs autour de la Méditerranée, en Sicile, en Grèce, près du Lac Copais, chez les Etiturcs et en Afrique du Nord.

Dans le Proche Orient, l'hémoglobine S existe à un faible taux en Syrie et au Liban. On en trouve également en Iran. Dans la Péninsule arabique on trouve des petits foyers isolés atteignant des taux de 25% chez des populations d'origine Veddoïde. Contrairement à l'Afrique où la drépanocytose interesse, avec des taux très variables (de 0 à 45%), des populations très différentes, sur une grande partie de l'Afrique,

en Inde, on trouve dans le Sud du pays des noyaux peu nombreux et bien regroupés d'origine Veddoïde présentant couramment des taux de 31 à 34% (Lehmann 1954).

Cette répartition assez particulière de l'hémoglobine S dans 3 continents différents a donné lieu à de nombreuses interprétations. En 1959, Lehmann a émis l'hypothèse de l'origine Veddoïde de la mutation Hb S. Le berceau en serait la Péninsule Arabique. Les voies de migration préhistorique de ces peuples correspondent assez exactement à la zone de répartition actuelle de l'hémoglobine S. Mais comment expliquer, par la seule sélection naturelle (facteur sélectif : le paludisme), la fréquence très élevée de la drépanocytose dans une zone aussi vaste que la ceinture sicklémique. Bucchi, pour cette raison, pense que les indigènes Nilgiris, aux Indes, seraient les vrais porteurs primitifs responsables de la présence de l'hémoglobine S dans ce pays tandis qu'en Afrique, elle serait dûe à une mutation autonome ayant intéressé certaines populations négroïdes vivant aujourd'hui dans le bassin du Congo.

Dans l'ensemble des pays tropicaux, la distribution géographique de la sicklémie correspond à celle du paludisme. Allison (1954) estime que la drépanocytose aurait dû régresser au fait du caractère léthal de l'homozygotie à moins que les hétérozygotes ne possèdent un avantage sélectif par rapport aux sujets porteurs d'hémoglobine normale. La tierce maligne, dûe au plasmodium falciparum et grande responsable de la mortalité infantile dans ces pays, serait moins grave chez les drépanocytaires que chez les sujets normaux qui, défavorisés se trouvent progressivement éliminés des pays d'hyperendémie palustre.

C H A P I T R E II

RAPPEL MEDICAL SUR LES HEMOGLOBINOSES S

LA SICKLANEMIE :

A) l'Anémie

B) Les Signes Accompagnateurs(ictère - hépatomégalie - splénomégalie - adénopathies - cardiopathie - retard staturo pondéral)

C) Le Syndrome douloureux osseux

D) Les Complications (crises de déglobulisation - syndrome abdominal - atteinte pulmonaire - atteinte rénale - troubles trophiques - priapisme - troubles neurologiques - troubles pschychiques)

E) Le Pronostic

F) Le Traitement

LA SICKLEMIE

LES HEMOGLOBINOSES HETEROZYGOTES

- SC
- S Thalassémie
- SF
- SD

Comme nous venons de le voir, la drépanocytose est une hémoglobinopathie transmise héréditairement sur le mode mendélien dominant. Elle atteint essentiellement les sujets de race noire : en Afrique Equatoriale, sa fréquence varie de O à 40%, au Congo Brazzaville, qui nous intéresse ici, elle est de 30% environ. Mais deux formes bien différentes par leur aspect et leur gravité doivent être distinguées:

- la forme homozygote ou sicklanémie
- la forme hétérozygote ou sicklémie

[illegible]

(7).(27).(33)

La sicklanémie réalise le tableau d'une anémie hémolytique chronique sur laquelle se greffent des crises paroxystiques d'hémolyse ou alors, spécifiques de la drépanocytose, des thromboses veineuses dans n'importe quel territoire (splénique, osseux, rénal, pulmonaire ou cérébral).

- Le tableau clinique est très riche en symptomes et très polymorphe par son mode de début et par les complications qui marquent son évolution. C'est essentiellement une maladie de l'enfant, [illegible] avant l'âge d'un an.

A) l'Anémie,

est le maître symptome ; elle existe pratiquement toujours, plus ou moins accusée, quel que soit le mode de début de la maladie. C'est une anémie d'apparition progressive, longtemps bien supportée. Elle se traduit par une pâleur des muqueuses, en particulier au niveau des conjonctives.

Le laboratoire précise le caractère de cette anémie : en principe, elle est normochrome, normocytaire, mais plus souvent hypochrome et macrocytaire, Dans le sang périphérique, le chiffre moyen des globules rouges oscille entre 3 et 2 millions,

parfois moins. Des signes de régénération sanguine sont fréquemment retrouvés : anisocytose, poïkylocytose, hématies nucléées. On peut noter la présence de cellules cibles et d'hématies falciformes. Le taux des réticulocytes varie de 5 à 15%. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est habituelle, enfin l'hémostase est normale.

Une ponction médullaire, faite au niveau de la crête iliaque (surtout pas au niveau du sternum car il existe une fragilité osseuse souvent associée à un gros coeur) montre une intense réaction normoblastique.

L'étude systématique de la G6PD montre une augmentation au taux de 50 à 100%, réalisant un excellent test, témoin d'une bonne régénération médullaire.

Le test d'Emmel permet de rattacher cette anémie à la drépanocytose. C'est un test facile (cf. chap. III) qui met en évidence la falciformation in vitro. L'électrophorèse de l'hémoglobine précise la forme homozygote en montrant l'absence d'hémoglobine A (sauf si le malade a été transfusé récemment), presque toute l'hémoglobine étant de l'hémoglobine S accompagnée d'une fraction minime d'hémoglobine F (moins de 10%).

2) [illegible]

l'anémie sont très variables :

- l'ICTERE d'intensité variabl , suivant l'âge du malade et suivant les périodes, se traduit par une teinte jaune parfois verdâtre des muqueuses avec urines foncées, selles décolorées ; on note un état infectieux avec température à 38°, sans oedème et sans hémorragie. Ce tableau est confirmé biologiquement par une hyperbilirubinémie libre, une urobilinurie excessive et des tests de floculation perturbés.
- le FOIE est souvent augmenté de volume, il déborde le rebord costal d'un ou deux travers de doigt. Sa consistance est élastique, son bord antérieur mousse, régulier, lisse, indolore, sans

reflux hépato-jugulaire. La vésicule biliaire peut être remplie de calculs de bilirubinate de calcium.

- la RATE est hypertrophiée, surtout jusqu'à l'âge de 15 ans, ensuite elle subit une rétraction cicatricielle à la suite de nombreux petits infarctus spléniques disséminés. Elle peut être le siège de micro-calcifications, bien visibles sur la radio abdominale.

- les ADENOPATHIES, souvent signalées chez l'enfant, n'ont rien de spécifique.

- l'ATTEINTE CARDIAQUE est variable. On note parfois un simple souffle systolique isolé. Dans d'autres cas, la radio objective un coeur augmenté de volume, la pointe est abaissée, déviée vers le gauche, l'arc pulmonaire peut être saillant et battant, les hiles sont surchargés, les poumons sont sales. L'électrocardiogramme montre un allongement de PR. Parfois on retrouve tous ces signes chez un enfant hypotrophique, dyspnéique pouvant faire évoquer une cardiopathie congénitale.

- Les troubles du développement sont assez fréquents avec retard staturo-pondéral ; ils complètent le tableau en donnant à certains drépanocytaires un aspect tout à fait typique (cf. p47 description dans le chapitre des résultats).

c) Le Syndrome douloureux [illegible]

est souvent le premier signe clinique qui amène les parents à consulter. Son aspect varie avec l'âge : surtout clinique au début, il prend vers l'adolescence une forme typique tant sur le plan clinique que radiologique, fait d'hyperplasie médullaire et d'ostéofibrose associée.

- CHEZ LE NOURRISSON, il est quasi pathognomonique, ce qui permet de suspecter le diagnostic sur sa seule constatation.

On se trouve en présence d'une atteinte des extrémités, mains et pieds, souvent bilatérale, mais non symétrique. Cette tuméfaction d'allure inflammatoire est chaude, douloureuse spon- [illegible]

au niveau des phalanges proximales. A ce niveau la peau est luisante et tendue. L'évolution est spontanément résolutive et peu influencée par un traitement antibiotique. Des radiographies faites à ce stade, permettent parfois d'objectiver des lésions osseuses ; ostéoporose diffuse, avec aspect réticulé des phalanges. Le diagnostic peut faire hésiter avec un rhumatisme infectieux, surtout quand il existe un état fébrile et un souffle systolique.

- CHEZ L'ENFANT, il n'existe plus de tuméfaction, mais apparaissent au contraire, des douleurs violentes sur la diaphyse des os longs des membres inférieurs et supérieurs, ou bien des douleurs rachidiennes vives avec contracture musculaire pouvant égarer le diagnostic. Les lésions radiologiques sont encore, à cet âge, le plus souvent discrètes, avec transparence accrue du squelette et amincissement des corticales des os longs.

- CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE, les lésions sont multiples et de gravité différente. Elles relèvent de deux mécanismes donnant à la fois :

  - une hyperplasie médullaire, comme dans toutes les anémies chroniques,
  - des troubles circulatoires intra-osseux dus aux tromboses veineuses, spécifiques de cette affection.

1) au niveau du crâne, l'atteinte [illegible] très typique ; épaississement de la table externe de la voute cranienne avec images radiées qui réalise l'aspect en poil de brosse (cf. cliché n° 1 chap. IV page 51). Les os du crâne peuvent être troués à l'emporte-pièce par des images d'ostéoporose le plus souvent multiples. L'os malaire est proéminent et le massif facial semble plus petit par rapport au crâne.

Au niveau du rachis, les vertèbres sont déformées, biconcaves, en forme de diabolo, avec augmentation de la trabéculation, donnant un aspect grillagé ; ces lésions étant fréquemment responsables de lordoses lombaires et de cyphoses dorsales.

2) les os longs sont peu déformés mais sont souvent le siège :

- d'ostéomyélites d'autant plus évocatrices qu'elles sont à Salmonelles ou qu'elles apparaissent chez un enfant plus jeune. Elles atteignent aussi bien le fémur, le tibia que l'humérus, elles peuvent s'accompagner d'abcès des parties molles.

- des fractures spontanées (cf. cliché nº II chap. IV page 52),

- d'ostéonécrose aseptique des grosses articulations, en particulier de la tête fémorale avec toute la gravité que cela représente sur le plan locomoteur.

D) Les Complications

Des "crises" paroxystiques émaillent l'évolution parfois spontanées, mais plus souvent déclenchées par une infection, un surmenage, elles sont plus fréquentes, pendant la saison des pluies. La crise débute souvent quelques jours avant, par une asthénie importante, de la fièvre et des douleurs diffuses (lombaires, musculaires et osseuses). L'anémie s'aggrave et un ictère franc, de type hémolytique, apparait. Cette poussée de déglobulisation peut être l'accident révélateur de la sicklémie.

- Un syndrome abdominal, peut parfois égarer le diagnostic, il est dû à de nombreux petits foyers de thrombose mésentérique. Parfois il existe réellement une lithiase vésiculaire ou une rupture de rate secondaire à un infarctus splénique, et dans ce cas il faut tout de même intervenir d'urgence.

- L'atteinte pulmonaire est fréquente surtout chez le jeune drépanocytaire, elle a tendance à récidiver. On est en présence d'un état infectieux avec signes fonctionnels, toux et dyspnée. L'auscultation objective un syndrome bronchique et la radiologie permet parfois de distinguer :

- des bronchites à répétition avec cardiomégalie,

- des pneumopathies infectieuses diffuses,
- [illegible] souvent au niveau du poumon droit, résultat d'un infarctus pulmonaire

- Les manifestations rénales sont fréquentes, il existe une diminution du pouvoir de concentration du rein. Le plus souvent limités à une hématurie microscopique et une albuminurie, les infarctus rénaux peuvent être responsables d'une hématurie massive nécessitant parfois une néphrectomie.
- Les troubles trophiques s'observent principalement chez le grand enfant et l'adulte mais sont d'autant plus évocateurs qu'ils apparaissent plus jeunes. Les ulcères de jambes débutent principalement sur la crête tibiale et au niveau des malléoles, car dans ces territoires la vascularisation est plus pauvre. Rarement bilatéraux, ils sont superficiels peu douloureux, à contours sinueux, à bords taillés à pic, et à fond sanieux. Ils ont tendance à s'étendre et sont très longs à guérir, parfois après des années, laissant à leur niveau une peau atrophique et dépigmentée.
- Le priapisme est une complication rare et qui regresse spontanément, à condition de ne pas être traité chirurgicalement ce qui ne mène qu'à des catastrophes
- Les complications neurologiques sont fréquentes et se manifestent par une crise comitiale, une hémiplégie d'apparition brutale, une aphasie, Le fond de l'oeil montre des vaisseaux dilatés tortueux avec micro-anévrysme.
- Les troubles psychiques sont très discutables. Ces enfants ont en effet une intelligence normale et assistent résignés à l'évolution de leur maladie, constatant de toute évidence, l'impuissance de la thérapeutique.

E) Le Pronostic

est très mauvais, 65 à 75% des enfants meurent avant l'âge de 2 ans, 2 à 5% seulement arrivent à l'âge

adulte et dépassent rarement l'âge de 30 ans. Cette mort survient pratiquement toujours au cours d'un accident aigu, en particulier lors d'une crise de déglobulisation, surtout dans le jeune âge. Plus tard, la mort pourra survenir à la suite d'une insuffisance cardiaque ou rénale, d'une pneumopathie aigüe ou d'une hémorragie cérébro-méningée.

F) Le Traitement

La thérapeutique varie suivant le contexte clinique : les complications, en particulier les crises aigües, qui réclament un traitement urgent, ont des chances d'être enrayées par les moyens actuels ; par contre, leur prévention et le traitement de fond posent le problème crucial d'une thérapeutique qui reste encore à découvrir ; la diversité des thérapeutiques employées le prouve.

I) Le traitement des crises de déglobulisation

Sur le terrain, on utilise essentiellement - les transfusions isogroupe d'un membre de la famille, qui a seulement deux chances sur dix d'être un homozygote. On associe à ce traitement de l'acide folique, du nozinan et parfois de l'hydergine.

Dans d'autres services, on a proposé en outre : le dextrane, des solutés glucosés et salés isotoniques, des hématies déplasmatisées, les anti-coagulants, l'oxygénothérapie hyperbare.

II) Le traitement de l'infection [illegible], il comprend : une antibiothérapie spécifique (salmonelle, staphylocoque), une immobilisation plâtrée, et parfois une indication chirurgicale.

III) La splénectomie ne se justifie qu'en cas de rupture de rate.

IV) Le traitement général [illegible] qui devra être observé, toute la vie, si l'on veut assurer une survie plus longue et de meilleure qualité. (24)

Il faut tout d'abord maintenir le taux des globules rouges, par un minimum de petites transfusions répétées mais on connait les

risques d'hémosidérose que cela représente et on comprend qu'il ne faudra jamais prescrire de fer. On restera toujours à un taux de globules rouges bien inférieur à la normale pour éviter le danger d'aplasie et on aidera la production médullaire par la prescription d'acide folique, les besoins étant supérieurs à la normale.

Il faudra également protéger l'individu contre toutes les agressions, en particulier les refroidissements, les occasions de stase sanguine, les infections microbiennes, le paludisme et enfin les parasitoses multiples qui fatiguent le malade ou risquent d'aggraver son anémie (ankylostome).

On soulagera également toutes les douleurs, on conseillera une bonne alimentation et on fera pratiquer toutes les vaccinations en temps voulu. On déconseillera les voyages en avion, surtout en cabine non pressurisée, on restreindra les indications opératoires et on s'entourera de toutes les précautions nécessaires en cas d'intervention chirurgicale.

La prévention de la falciformation intra-vasculaire serait certainement le traitement le plus efficace, mais la multiplicité des traitements proposés montre le peu d'efficacité de nos moyens. L'alcalinisation, proposée par Lehmann, ainsi que le sulfate de magnésie durant les crises occlusives semble avoir un certain effet. On a proposé également l'utilisation des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (diamox) et les phénothiazines (mélleril, phenergan).

On peut également penser que les vasodilatateurs (nitrite de sodium) auraient un effet bénéfique sur les tromboses des petits vaisseaux.

LA SICKLEMIE

Le sicklémique ou hétérozygote HbAS est classiquement un porteur sain d'hémoglobine S, chez lequel aucun signe d'anémie n'est décelable et où on ne trouve pas de falciformation spontanée. On a cependant décelé dans ces formes, des accidents graves d'hémolyse aïgue ou de thrombose lors d'un voyage en avion non pressurisé ou pendant une anesthésie. En réalité, des investigations plus poussées ont permis également de constater, chez des hétérozygotes, de nombreux accidents, sans cause apparente. Le début est plus tardif, en général après dix ans, et souvent à l'occasion d'une affection banale, on découvre un syndrome évocateur : splénomégalie, crises douloureuses abdominales, anisocytose avec polychromatophilie, lésions radiologiques de micro-infarctus cliniquement latents. Dans d'autres cas, il s'agit vraiment d'accidents viscéraux, d'une anémie avec ou sans splénomégalie, et des stigmates osseux, ce qui s'oppose à cette notion classique d'absence de symptomes chez les hétérozygotes.(36)

Le test d'Emmel est, dans ces cas, toujours positif et l'électrophorèse de l'hémoglobine montre un taux d'hémoglobine A supérieur à 50% et un taux variable d'hémoglobine S (25 à 45%).

Les cas de ce genre semblent actuellement plus fréquents sur dans certaines régions plus favorisées d'Afrique, les enquêtes familiales avec électrophorèse sont courantes et facilitent le diagnostic. De plus la multiplicité des échanges amène un nombre accru d'africains, en France où ils trouvent de meilleures conditions de vie et de traitement.

I) La [illegible] Hétéro [illegible]

L'évolution clinique de l'hémoglobinose SC rappelle, quoique atténuée, celle de la drépanocytose. Le pronostic semble meilleur puisque les sujets SC peuvent vivre assez vieux (jusqu'à 60 ans). Pourtant il semble que les thromboses soient plus fréquentes en particulier : nécrose aseptique de la tête fémorale, hématurie par infarctus rénal, infarctus splénique, accidents cérébraux et vasculaires. La grossesse serait, d'après certains auteurs, également fertile en accidents, surtout dans le post-partum.

L'hémogramme montre une anémie légère, hypochrome, macrocytaire avec présence de cellules cibles. Le test d'Emmel est positif. L'électrophorèse de l'hémoglobine indique la présence d'hémoglobine S et C en proportions pratiquement égales accompagnées souvent d'une petite fraction de l'HbF (1 à 5%).

II) La Thalasso-drépanocytose

L'association du gène [illegible] à celui [illegible] β-thalassémie provoque une maladie hémolytique grave, qui ressemble beaucoup à l'anémie à hématies falciformes, et présente occasionnellement le tableau clinique d'une anémie de Cooley mais moins sévère. L'hypertrophie de la rate peut aller jusqu'à nécessiter une splénectomie.

Le test d'Emmel est positif. L'électrophorèse révèle une formule hémoglobinique SA où la proportion d'HbS est supérieure à celle de l'HbA avec une fraction plus ou moins élevée d'HbF. La diminution de la synthèse de l'HbA due au gène thalassémique peut aller jusqu'à la suppression totale de l'hémoglobine A. Dans ces cas la formule hémoglobinique SF peut faire penser à une homozygotie S. Seule l'étude clinique permet un

diagnostic exact.

III) La double hétérozygotie HbS-HbF

qui se traduit par la formule électrophorétique SF (F environ 30%) a été découverte à la suite d'examens systématiques car elle ne s'accompagne d'aucun symptome clinique. La présence d'HbF qui ici est répartie dans tous les globules rouges, contrairement à la thalassémie où l'hémoglobine F se trouve dans un certain pourcentage de globules rouges, semble protéger les porteurs d'hémoglobine S. En effet ces sujets ne présentent aucun des accidents de l'hétérozygotie AS.

IV) La double hétérozygotie HbS-HbD

est assez rare. Les sujets se comportent comme les hétérozygotes AS.

C H A P I T R E III

SUJETS EXAMINES

METHODES ET TECHNIQUES D'ETUDE

- [illegible]

A) Choix des sujets.

B) les 30 cas retenus : âge, sexe, famille (géographie, ethnie, niveau socio-économique)

C) Le choix de la famille pour l'étude génétique

- METHODES ET TECHNIQUES D'ETUDES

Fiche médico-biologique de travail :

A) Interrogatoire - état civil (sujet et famille)
- antécédents dréponocytaires (sujet et famille).

B) Examen clinique

C) Etude du dossier radiologique

D) Examen biologique (NFS, morphologie globulaire, goutte épaisse, test d'Emmel du sujet et de sa famille).

E) Etude génétique d'une famille.

- DIFFICULTES PRATIQUES RENCONTREES

LES SUJETS EXAMINES

Notre projet initial était de suivre, par un examen médical, biologique, radiologique et familial complet, les nombreux drépanocytaires que nous avions vus, au cours d'un précédent séjour, dans les différents services de médecine et de chirurgie de l'hopital de Pointe-Noire.

A) Choix des sujets,

Mais, en juillet et août, en pleine saison sèche, nous en avons en réalité trouvé beaucoup moins que prévu pour plusieurs raisons :

- tout d'abord, la plupart des enfants, ayant droit à un billet de chemin de fer à tarif réduit, pendant les vacances scolaires, partent dans leur famille en brousse.

- d'autre part, il est certain que durant la saison sèche, les crises de déglobulisation sont beaucoup moins fréquentes que lors de la saison des pluies.

- Enfin, pendant cette période de vacances, l'hopital s'est trouvé très démuni en flacons héparinés nécessaires aux transfusions, ce qui restreignait les hospitalisations aux cas les plus graves : anémie inférieure à 2 millions et cas chirurgicaux.

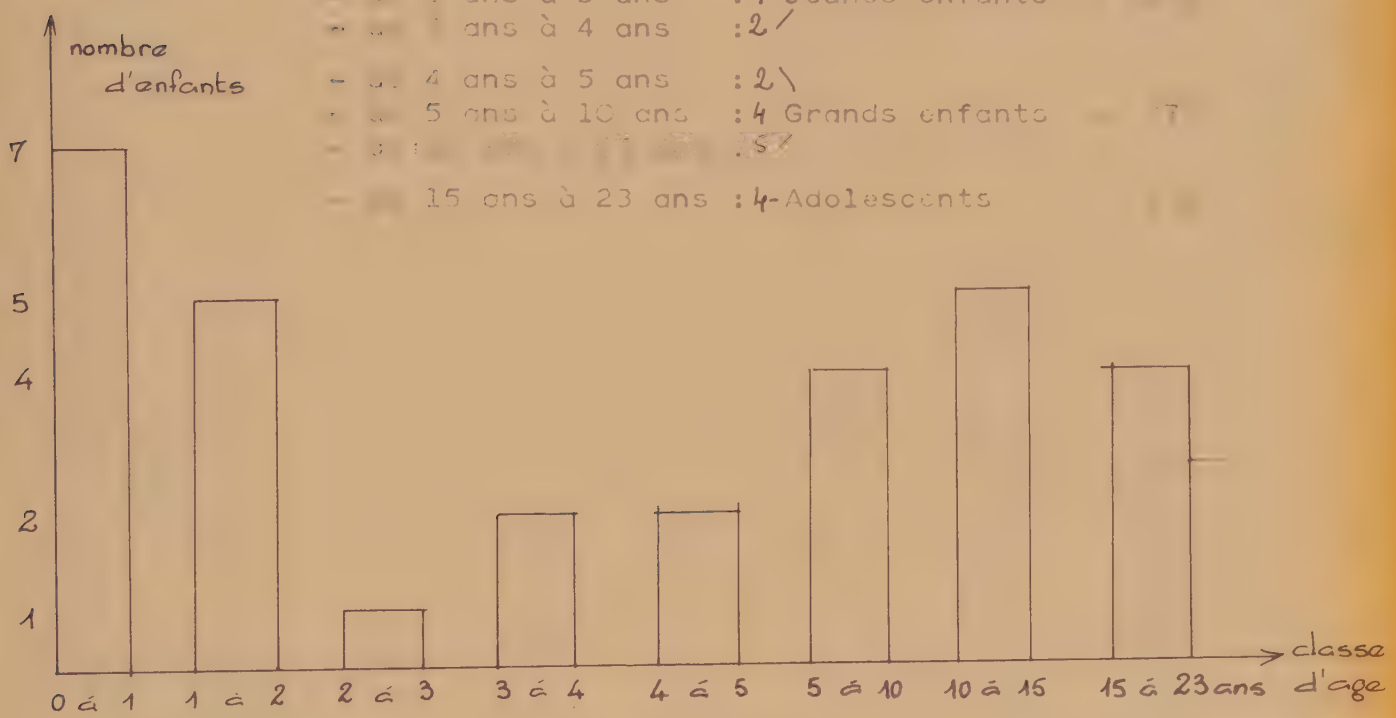
De ce fait, notre étude risquait d'être faussée par une sélection des malades les plus graves ou relevant d'un problème chirurgical (souvent des drépanocytaires plus agés). Pour ne pas limiter notre étude à ces seuls cas, nous avons donc dû étendre notre prospection aux consultations externes et aux dispensaires.

En définitiv , nous avons retenu et suivi 27 familles comprenant 30 drépanocytaires dont le diagnostic avait déjà été établi avec certitude. A chaque fois, nous nous sommes efforcés

de faire venir les frères et soeurs du malade, étant également atteints de drépanocytose, mais peu de parents en comprenaient l'intérêt et sur les 11 cas supplémentaires que nous aurions pu rajouter à cette étude, trois seulement se sont présentés pour que nous les examinions.

*) 1 [illegible] cas retenus.

- [illegible]. ils étaient âgés de 5 mois à 23 [illegible] :
- moins de 1 an : 7-Nourrissons
- [illegible] an à 2 ans : 5 \
- [illegible] ans à 3 ans : 1 Jeunes enfants
- [illegible] ans à 4 ans : 2 /
- [illegible] 4 ans à 5 ans : 2 \
- [illegible] 5 ans à 10 ans : 4 Grands enfants
- [illegible]
- [illegible] 15 ans à 23 ans : 4-Adolescents



- Sèxe : les 30 drépanocytaires se répartissaient [illegible] 17 garçons (57%) et 13 filles (43%).
- Familles : les familles de ces enfants étaient, pour la plupart, originaires du Sud-Ouest du Congo (cf. carte n° 2 page 37). Sur les douze groupes ethniques connus dans ce pays, la majorité appartenaient aux groupes suivants :
  - Groupe KOONGO : 9 VILI, 5 BEEMBE, [illegible]
    1 DOONDO, [illegible].

- Groupe PU[illegible] . 3 PUNU
- Groupe DUMA : 5 TSAAMGI
- Groupe MBOSI : 1 MBOSI, 1 AKWA

Sauf dans 3 cas, le père et la mère du drépanocytaire étaient nés dans le même village.

Les questions relatives au salaire se heurtaient parfois à une certaine susceptibilité de la part de l'interlocuteur et parfois une ignorance totale du salaire du mari. De plus le mode de vie des africains (vie au jour le jour sur des petites exploitations) ; nous avons donc classé les familles en 3 classes en fonction de la catégorie qu'elles pouvaient se payer à l'hopital (Ière, IIème, IIIème, indigents).

14 indigents (n'ayant aucune ressources fixes) = 51%

12 salaires moyens = 45%

4 salaires élevés = 4%

C) Le choix de la famille pour l'étude génétique :

Pour l'étude génétique de la famille nous avons eu beaucoup de mal à l'obtenir complète. En effet, nous pensions pouvoir réunir plusieurs familles nombreuses (plus de 8 enfants) car elles sont très fréquentes dans ces régions ; mais, la plupart des parents ne comprenaient pas la nécessité de faire des prélèvements sanguins à ceux qui étaient en bonne santé, ni la nécessité d'être au grand complet et uniquement les membres de la famille (on amenait parfois le voisin pour lui faire profiter de l'occasion).

- Les groupes comptant plus de 5 cas ont été entourés.

~ RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE
des familles des 30 CAS ~

DIFFÉRENTS GROUPES ETHNIQUES ET SOUS-GROUPES
CONNUS EN RÉPUBLIQUE POPULAIRE DU CONGO

[illegible]) Groupe Koongo	Beembé - Doondo - Ghangala - Kaamba - Keengé - Koongo - Kunyi - Laadi - Nyaaongo - Suundi - Vili - Yoombé -
[illegible]) Groupe Punu	Bwisi- Lumbu - Punu -
[illegible]) Groupe [illegible]	[illegible] - Tsangi -
[illegible]) Groupe [illegible]	Mbaamba - Mbéré -
[illegible]) Groupe T[illegible]	Boon - KukŴa - Laali - Ngungwei - Ngwogwoni - Nsinséké - Nzyunzyu - Tégé - Tié - Tio - Tsaayi - Wumu - Yaa -
[illegible]) Groupe [illegible]	Akwa - Bonga - Bubang[illegible] - Likuba - [illegible] - Mbôsi - [illegible] - [illegible] - [illegible] -
[illegible]) Groupe [illegible]	Babolé - Bomasa - Bomitaba - Bondjo - Bondongo - Bôngili - Enyélé - Ikenga - Kabonga - Kako - Ngala - Ngundi - Pomo -
[illegible]) Groupe Kôta	Bokiba - Kôta - Ndasa - Ngungulu - Wumwu -
[illegible]) Groupe [illegible]	Mbangwé - Ngom -
[illegible]) Groupe Makaa	Bekwil - Bomwali - Limo - Mabeza - Njem -
[illegible]) Groupe Baya	Bakoro - Baya -
[illegible]) Groupe Oubanguiens	Bandza - Monjombo - Ngaba -

[illegible]ette liste ainsi que la carte p37 ont été fournies par l'O.R.S.T[illegible]
[illegible] Pointe-Noire.

Pour chaque malade une fiche a été établie par nos soins (cf. page 40 le modèle utilisé) qui comprenait :

A) Un interrogatoire du père ou le plus souvent de la mère, et portant sur :

- les antécédents de l'enfant depuis sa naissance
- les antécédents familiaux.

Cet interrogatoire devrait être le plus simple possible, car il se faisait souvent par l'intermédiaire d'un interprète.

B) Un examen clinique succint comprenant :

- l'étude de la MORPHOLOGIE
- les signes d'anémie ou d'ictère
- l'auscultation pulmonaire et cardiaque
- la palpation de l'abdomen à la recherche : d'une hypotonie, d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie
- la recherche d'adénopathies
- description détaillée des symptômes présentés

C) Un examen du dossier radiologique, lorsqu'il existait, ce qui était assez rare, sauf en cas d'affections pulmonaires ou de lésions osseuses graves.

D) Les examens biologiques, faits sur place, le même jour, et vérifiés par deux personnes différentes.

- la numération sanguine se faisait sur le sang prélevé au bout du doigt et compté au microscope sur cellule de Malassez et de Fiessinger.
- pour la formule sanguine, les lames ont été colorées par la technique du

de l'examen .

Prénom . Sexe :

mbre d'hospitalisations :
mptome actuel .
ières manifestations :
:
mptomes :

- Village de la mère et du père :
- Tribu de la mère et du père :
- Existence d'autres drépanocytaires dans la famille de la mère et du
- Nombre d'enfants :
  vivants : décédés :
  Nombre de fausse-couches :
- Nombre de drépanocytaires vivants :
  transfusés : non transfusés :
- Nombre de drépanocytaires

AMEN CLINIQUE

POIDS : TEMPERATURE :

MORPHOLOGIE : Crâne . Cheveux : Yeux :
Nez . Dents . Membres :

ASPECT GENERAL

CONJONCTIVES .

AUSCULTATION . Poumons .

PALPATION DE L'ABDOMEN . Foie :
Tonicité .

ADENOPATHIE :

SYMPTOMES ACTUELS : Description détaillée .

XAMEN RADIOLOGIQUE :

XAMENS BIOLOGIQUES : Numération Formule sanguine.

Frottis sanguins, Goutte épaisse.

Test d'Emmel de l'enfant.

Test d'Emmel des membres de la famille présents à l'examen

-Grüwald-Giemsa

systématiqu , à la recherche d'hémopa-
rasites : plasmodium falciparum, fi-
laires, tryparosomes,

- Test d'EMMEL de l'enfant. Toujours avec le sang prélevé au bout du doigt, on dépose une grosse goutte de sang sur une lame bien dégraissée et l'on recouvre d'une lamelle en faisant attention de ne laisser aucune bulle d'air. On lute rapidement avec de la paraffine fondue. On fait deux lames minimum par sujet et on effectue la lecture : 4h. 12h. 24h. 48 h. après

On note les résultats à chaque lecture en essayant de donner un pourcentage approximatif d'hématies falciformés. On recherche également la présence de filaments de Neel. A chaque fois que cela a été possible, nous avons fait un test d'Emmel aux membres de la famille qui étaient présents.

E) Etude génétique d'une famille

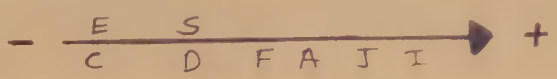
Nous avons voulu, sur le plan médical, nous placer dans les conditions exactes de travail du médecin de l'hopital. C'est à dire, que pour établir le diagnostic nous n'avons disposé que des renseignements donnés par le laboratoire local.

Par contre, pour l'étude génétique d'une famille il fallait pouvoir déterminer avec certitude les sujets homozygotes ou hétérozygotes. Pour les 9 sujets présents de cette famille, nous avons donc réaliser une étude de l'hémoglobine. Celle-ci a été faite par les techniques mises au point à l'Institut de Biologie Clinique de l'hopital Cochin.(42)

Le sang a été prélevé sur citrate et pénicilline

(environ 5cm3). Les globules rouges, lavés avec une solution de NaCl à 9g pour 1000, sont hémolysés en présence d'eau et de toluène. Sur tous les hémolysats, les 3 tests suivants ont été effectués :

- Electrophorèse sur acétate de cellulose (cellogel) en tampon véronal 0,02M, pH 9,2. De la cathode vers l'anode, les principales hémoglobines ont la mobilité suivante :



- La caractérisation de l'hémoglobine S est complétée par le test d'Itano (étude de la solubilité de l'hémoglobine réduite en tampon phosphate 2,24M). Seule l'HbS précipite dans ces conditions ce qui permet de la différencier des HbD qui ont la même migration électrophérétique.
- Le dosage de l'hémoglobine F.

[illegible] RENCONTREES

Comme nous avons déjà pu le voir au long des différents chapitres, le médecin européen arrivant pour la première fois en Afrique Noire est souvent dérouté par des difficultés extra-médicales auxquelles il n'était pas préparé. Tous ces examens ont été possibles grâce au matériel amené de France et les électrophorèses ont été pratiquées à l'Institut de Biologie de l'Hopital Cochin à Paris.

En effet, pendant cette période de juillet et août 1971 l'hopital de Pointe-Noire s'est trouvé très démuni.

Pendant une période, on ne trouvait ni coton hydrophile ni alcool à 90° et les chirurgiens ne pouvaient plus opérer, ensuite ce furent les flacons héparinés et ils se retrouvèrent devant le même dilemme.

Au laboratoire, on ne pouvait plus faire de test d'Emmel, ni d'examen direct de selles ou d'urines car il n'y avait plus de lamelles. Ensuite, ce furent les produits permettant de faire les colorants qui furent épuisés et on ne faisait plus que les examens urgents. Avant notre départ, la situation était à peu près rétablie et nous ne manquions heureusement plus de flacons héparinés pour les transfusions ; par contre, la réserve de valium intra-veineux, épuisée par de nombreux cas de tétanos graves, commençait à baisser dangereusement. On ne peut citer ici tous les problèmes rencontrés, ce n'est d'ailleurs pas notre propos, mais nous avons voulu montrer les difficultés techniques et psychosociales qui attendent celui qui désire venir travailler dans ces régions encore très défavorisées tant sur le plan de l'aménagement, du personnel que des moyens mis à leur disposition.

CHAPITRE IV

[illegible]

MEDICOBIOLOGIQUES

I) Interrogatoire

- Antécédents personnels : début (âge et symptôme)
- Antécédents familiaux : F I
  Parents

II) Examen

- Inspection : retard staturo-pondéral - faciès déformations - pâleur - ictère
- Auscultation : coeur et poumons
- Palpation : foie, rate, adénopathies, hernie
- Symptômes présentés

III) Radiologie (photos)

IV) Laboratoire : [illegible]

GENETIQUE

Etude d'une famille avec électrophorèse de l'hémoglobine

mis de retrouver la plupart des signes caractéristiques de la drépanocytose décrits plus haut. Nous en apportons ici les résultats en quelques chiffres et tableaux, ainsi que des documents radiologiques particulièrement démonstratifs.

R E S U L T A T S M E D I C O - B I O L O G I Q U E S

I) INTERROGATOIRE

Dans les antécédents de l'enfant, on retrouve très souvent un début clinique dans le jeune âge, avant un an (67% environ) - par un syndrome douloureux osseux : tuméfactions des extrémités (des mains et des pieds),

- par de la fatigue et de la fièvre.

Avant un an, l'enfant est rarement transfusé (seulement un cas sur 7 enfants de moins d'un an). Par contre, tous les enfants au-dessus de 4 ans avaient, au minimum, reçu une transfusion.

Sur les 30 cas étudiés, 20 avaient déjà été transfusés, plus 4 qui ont été examinés avant leur première transfusion ; certains de ces enfants avaient déjà reçu plus de 10 transfusions.

Le donneur est le plus souvent le père ou la mère, un grand frère ou une grande soeur. Rares sont ceux qui se rappellent de leur groupe sanguin et il faut souvent le refaire à chaque fois, ce qui n'a pas été possible dans le cadre de cette étude.

On retrouve rarement d'autres cas d drépanocytaires dans la famille des parents, ils ne savent

pas, le plus souvent, de quoi sont morts leur propres [illegible], c'est encore plus aléatoire.

Le total des enfants, nés vivants, des 27 familles était de 142, soit en moyenne 5,4 enfants par famille. Sur ces 142 naissances à terme, on trouve 38 drépanocytaires vivants et 20 enfants déjà décédés, ce qui laisse supposer que le [illegible] au maximum de 40%.

[illegible] familles comptaient cinq drépanocytaires sur 8, 9, et 11 en-[illegible]

II) EXAMEN CLINIQUE

[illegible] vie, l'état des enfants est en général assez bon (23 cas), dans 7 cas cependant on a pu noter un très mauvais état général, avec membres grêles, hypotrophiques, et gros ventre hypotonique avec hernies multiples, tout à fait l'aspect d'araignée. Le retard staturo-pondéral est surtout net chez le nourrisson, la courbe du poids est basse, l'apparition des dents est tardive et l'abdomen est ballonné et hypotonique (1/3 des enfants présentaient une hernie ombilicale).

Dès le départ, on est frappé par l'aspect de certains drépanocytaires, en particulier le faciès.

Souvent les cheveux sont défrisés, clairsemés, ternes [illegible]

[illegible].

L. faciès est aplati, l'ensellure nasale a disparu, l'os malaire est proéminent et les dents sont jaunâtres et striées. Cet aspect est d'autant plus caractéristique que le drépanocytaire est plus âgé (à partir de 7 ans) ; voir page 51 cliché n°1, la radio du crân. d'un drépanocytaire de 20 ans, en bon état général, issu d'une famille aisée, qui présentait un faciès absolument caricatural et qu'il n'a malheureusement pas été possible de photographier.

[illegible]

buccal s.t conjonctivales, permet de noter une pâleur impor- [illegible]

clinique retrouvé dans les antécédents. Il est plus fréquent après l'âge de 4 ans. D'intensité variable, il était objectivé [illegible]

biologiques n'ont pu être faits. L'ictère était net et franc dans 1/3 des cas.

b) [illegible]

Les pneumopathies sont très fréquentes, [illegible]

beaucoup. C'est une toux grasse, avec catharre rhino-pharyngé. A l'auscultation, on trouve de gros râles bronchiques, le plus souvent localisés au poumon droit.

[illegible]

tachycardie.

c) [illegible]

- Dans 9 cas sur 30, on retrouve une hépatomégalie chez les enfants de plus de 7 ans. (un seul cas à 4 ans).

Le foie déborde en moyenne de deux travers de doigt [illegible]

[illegible], son bord antérieur est mousse et régulier.

- La splénomégalie est moins fréquente que l'hépatomégalie et souvent discrète. Dans un cas seulement (fille de 4 ans) elle était dure, ligneuse et débordant la [illegible] ombilicale.

- Les adénopathies étaient fréquentes, mais elles avaient un aspect tout à fait banal.

- L'hypotonie abdominale est très fréquente. Les hernies sont souvent visibles dès l'inspection (1/3 des cas).

[illegible]

LE SYNDROME DOULOUREUX OSSEUX est le signe qui amène le plus souvent les familles à consulter.

- [illegible]

Le plus souvent, il siège au niveau des extrémités, au dos des mains et des pieds, souvent bilatérale, asymétrique. C'est une tuméfaction d'allure inflammatoire, chaude, douloureuse spontanément et au toucher. La peau est luisante et tendue. L'enfant crie, pleure et refuse de marcher ou de prendre [illegible]

[illegible] enfants de moins de 4 ans, 12 venaient pour un syndrome douloureux des extrémités.

- CHEZ LE GRAND ENFANT ET L'ADOLESCENT.

On ne trouve plus de tuméfaction des extrémités, mais au contraire des douleurs violentes articulaires ou sur la diaphyse des os longs. Dans deux cas, on a trouvé des douleurs [illegible] prééminent.

Trois enfants de plus de 7 ans ont été hospitalisés en chirurgie pour pandiaphysite. (cf. page 52 cliché n° 2).

En attente, parfois depuis des mois, dans les services

Tableau récapitulatif des résultats des 30 cas étudiés.

Age		moins de 1 an	1 à 2 ans	2 à 5 ans	5 à 10 ans	10 à 15 ans	15 à 23 ans
as	Nbre / %	7 / 23%	5 / 17%	5 / 17%	4 / 13%	5 / 17%	4 / 13%
fants ansfusés	Nbre / %	1 / 14%	5 / 100%	3 / 60%	4 / 10%	5 / 100%	4 / 100%
fants pitalisé	Nbre / %	5 / 71%	5 / 100%	4 / 80%	4 / 100%	5 / 100%	4 / 100%
ières nifesta- s.	osseuses Nbre / %	5 / 71%	4 / 80%	4 / 80%	2+? / ?	2+? / ?	3 / 75%
	autres	Fièvre	Oedème de la face	Oedème de la face - Syndrome abdominal -	Fièvre - Syndrome abdominal	Anémie - Fièvre	Fatigue Bilan
pect évocateur avec crocéphalie	Nbre / %	2 / 30%	0	1 / 20%	3 / 75%	4 / 80%	1 / 25%
potrophie	Nbre / %	1 / 14%	1 / 20%	0	3 / 75%	2 / 40%	0
némie	Nbre / %	6 / 80%	4 / 80%	5 / 100%	4 / 100%	4 / 80%	3 / 75%
ctère	Nbre / %	1 / 14%	0	2 / 40%	2 / 50%	4 / 80%	2 / 50%
énopathies	Nbre / %	5 / 71%	2 / 40%	5 / 100%	0	0	0
diopathies obelles	Nbre / %	0	2 / 40%	0	1 / 25%	2 / 40%	1 / 25%
atomégalie	Nbre / %	0	0	3 / 60%	2 / 50%	4 / 80%	3 / 75%
énomégalie	Nbre / %	0	0	1 / 20%	0	3 / 60%	2 / 50%
ries	Nbre / %	1 / 14%	3 / 60%	3 / 60%	0	0	0
ptômes entés	osseux Nbre / %	6 / 85%	4 / 80%	4 / 80%	Pandiaphysite: 1 Sternum 1	Sternum: 1 Fracture: 1	0
	Autres	Fatigue: 1	Fatigue 1 oedème de la face: 1	Fièvre: 1 Synd. Abdom 1 Oedème face: 1	Ulcère 1. Bilan 1 Anémie 3. Ictère: 1 - Fièvre 1 Fatigue: 1 -	Ictère: 1 Bilan 1 Fièvre 1 Douleurs artic: 1 Ulcère: 1	Fatigue 3 Anémie: 2 Ictère: 2 Bilan: 2

tion ; nous n'avons pas voulu les inclure dans cette étude, préférant prendre le tout venant des entrées récentes. Chez le grand enfant et l'adulte, ces épisodes douloureux sont rarement isolés et coexistent ou alternent avec des périodes de très [illegible] ictère permanent. Cet ictère apparait souvent après l'âge de 4 ans et il était net chez 10 enfants sur 15 enfants de plus de 4 ans.

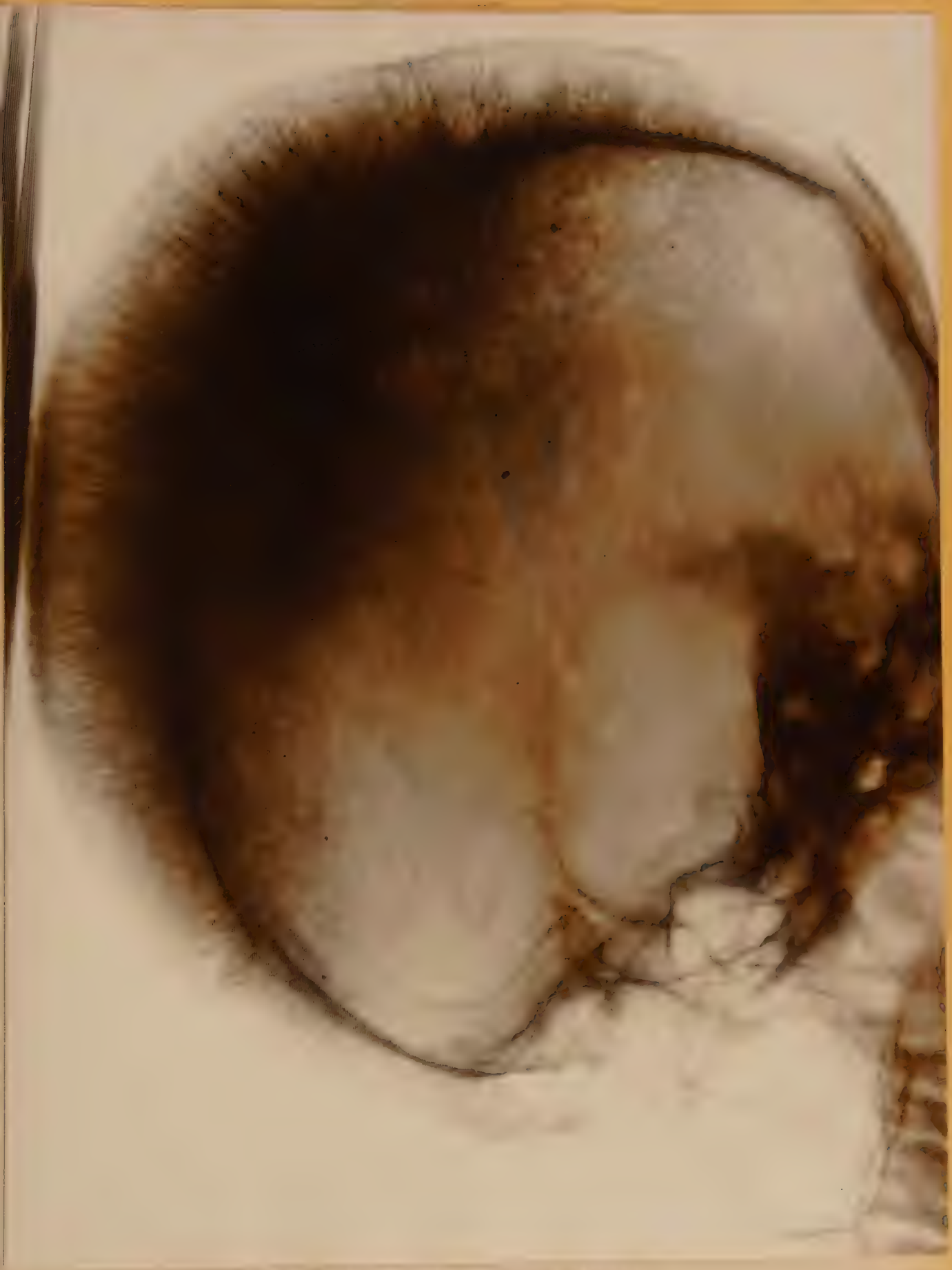
Trois de ces grands enfants venaient à titre systématique, car ils étaient loin d'une transfusion et avaient pris [illegible] complications.

III) RADIOLOGIE

Les documents radiologiques étaient assez rares, cet examen n'était fait, vu le manque de moyens, que lorsque cela [illegible]

Les clichés pulmonaires étaient les plus fréquents, surtout chez le nourrisson. Le plus souvent il montrait une pneumopathie non systématisée avec hyles surchargés et poumons sales. Le coeur était souvent augmenté de volume.

[illegible] l'enfant de plus de 7 ans. Les lésions étaient assez semblables et nous avons ramené le cliché le plus démonstratif. Il s'agit d'un garçon de 12 ans, arrivant de brousse et hospitalisé dans [illegible] sait donc 10 mois d'hospitalisation lorsque nous l'avons vu). Il présentait à l'arrivée une fracture pathologique de la [illegible] déjà été plâtrée et traitée par l'association de bipéni-propiocine par l'infirmier de brousse. Après ablation du séquestre et curetage au foyer avec traitement antibiotique local [illegible] général, il attendait dans le service pour subir une greff-



. Lors de l'examen, l'enfant était en bon état général, son taux de globules rouges était de 4,7 millions après transfusion sanguine. Au niveau de la cicatrice de l'intervention il existait un ulcère très étendu, peu douloureux, [illegible] 2 52 on note au niveau du tiers supérieur du tibia, une fracture avec fragment tibial isolé. La trame osseuse est entièrement modifiée avec accentuation de la trabéculation donnant par endroit un aspect grillagé avec par ailleurs des plages d'ostéoporose multiples.

Nous avons également sélectionné le radio du crâne d'un drépanocytaire de 20 ans qui avait un faciès très évoca- [illegible] 1 51

- l'hyperplasie méullaire de la voute crânienne touchant surtout les pariétaux mais s'étendant également vers le frontal, en avant, et l'occipital en arrière où l'on note une rupture très nette de la table externe,
- des plages d'ostéoporose nettes, multiples et bien limitées,
- une proéminence de l'os malaire
- avec un massif facial étroit et haut.

La numération formule sanguine faite, quand cela était possible, avant la transfusion, montre un taux de globules rouges toujours inférieur à 3 millions (24 cas sur 30).

Un tiers des cas avaient moins de 2 millions et ont été transfusés dès que cela a été possible.

Sur les 6 cas, ayant plus de 3 millions, 5 avaient été transfusés depuis moins de trois mois, un seul n'ayant jamais été transfusé mais présentait un tableau très typique.

Les anomalies au globule rouge sont constantes

- Anisocytose : 22/30
- Polychromatophilie : 20/30

Poïkylocytose : 14/30

Hématies falciformes : 15/30

Hématies ruellées : 20/30 avec un taux d

g

ties nucléés pour 100 éléments blancs.

Cette anémie s'accompagne souvent d'une Leucocytose (moyenne globale 14.500) pouvant dépasser 20.000 ; c'est une polynucléose neutrophile (moyenne globale 54%).

Un taux d'Eosinophilie moyen, voisin de 12% est à peu près constant mais banal, dans ces régions, il atteint parfois des taux supérieurs à 40%.

L'anémie peut être associée :

au Paludisme à plasmodium falciparum :

à la Filariose à Loa-loa : 1 cas

à une parasitose intestinale : 11 cas (ankylostome, anguillule, ascaris, trichocéphale) ; plusieurs de ces parasites étant souvent trouvés dans une même selle.

Le test d'Emmel de l'enfant a été positif dans tous les cas, sauf un cas où il a été refait et s'est avéré positif à 30% et un cas qui n'a pu être revérifié, bien que les parents et le frère étaient positifs et que l'enfant présentait un syndrome osseux des extrémités très typique. Ce cas a été supprimé de notre étude.

Le test d'Emmel du père ou plus souvent de la mère a été positif dans 20 cas sur 23 tests effectués.

Les tests d'Emmel pratiqués sur la famille de huit enfants correspondaient tous aux résultats donnés par l'électrophorèse.

de la transmission héréditaire de cette maladie. Après les nombreuses difficultés rencontrées, nous avons cependant pu sélectionner une famille qui illustre bien ce caractère.

La famile M., d'un milieu très aisé et évolué, fut coopérante. Très touchée par cette maladie puisque sur 11 enfants nés vivants (aucune fausse-couche ni de mort-né) cette famille compte déjà 3 enfants décédés de drépanocytose et 2 encore vivants actuellement. Les parents ont très bien compris le problème, et amènent régulièrement les deux enfants malades afin de les faire transfuser avant l'apparition des complications. Pour chacun des membres de cette famille nous avons fait un examen complet clinique et biologique. Les parents M. sont tous les deux nés à Pointe-Noire. Leurs propres parents sont décédés et ils ne connaissent pas d'autres cas de drépanocytose dans leur deux familles respectives. Tous les deux sont en bonne santé apparente, c'est toujours la mère qui donne son sang pour les deux enfants drépanocytaires : Jacques et Adeline.

[illegible] st

à l'âge de un an par un syndrome douloureux osseux des extrémités. Il a été hospitalisé de très nombreuses fois (plus de dix fois) et a reçu un nombre impressionnant de transfusions (une moyenne de 2 à 3 par an). Il a fait deux pneumopathies lors de sa petite enfance, il a eu des crises douloureuses des os longs vers l'âge de 7 à 8 ans mais n'a jamais eu de crise douloureuse abdominale, d'ostéomyélite ou d'ulcère chronique. Lors de l'examen, on est frappé par l'aspect caricatural de son faciès. Le front est très haut, en tour, les yeux sont bridés, la base du nez est aplatie, l'os malaire est très proéminent. Au point de vue morphologique, c'est le cas le plus évocateur que nous ayons vu. L'aspect général est bon, les muqueuses sont bien roses,

[illegible] mois et demi auparavant), il n'y a pas de teinte jaune des conjonctives. L'auscultation pulmonaire et cardiaque est normale. Le foie est légèrement augmenté de volume, la rate n'est pas palpable, il n'y a pas d'adénopathie. Jacques se sentait en bonne forme depuis sa dernière transfusion. Récemment nous avons appris qu'il avait été hospitalisé pour un accident cérébro-méningé.

Sa soeur, Adeline, 12 ans, a présenté le même début clinique que son frère. Elle a cependant déjà reçu beaucoup plus de transfusions. Son aspect est moins évocateur, elle présente néanmoins un front haut et une base du nez aplati. L'aspect général est bon mais on est frappé par la pâleur et la teinte jaune foncée des conjonctives (la dernière transfusion date de plus de 3 mois). L'auscultation pulmonaire et cardiaque ne montre aucune anomalie. Le foie est nettement augmenté de volume, il déborde le rebord costal de deux bons travers de doigt, sa consistance est normale. La rate n'est pas palpable, il n'y a pas d'adénopathie. Actuellement Adeline se porte bien.

Jean 18 ans, Christian 16 ans et Pierre 3 ans sont en excellente santé, leur examen clinique était normal, ils sont tous les trois porteurs du trait C à l'état hétérozygote.

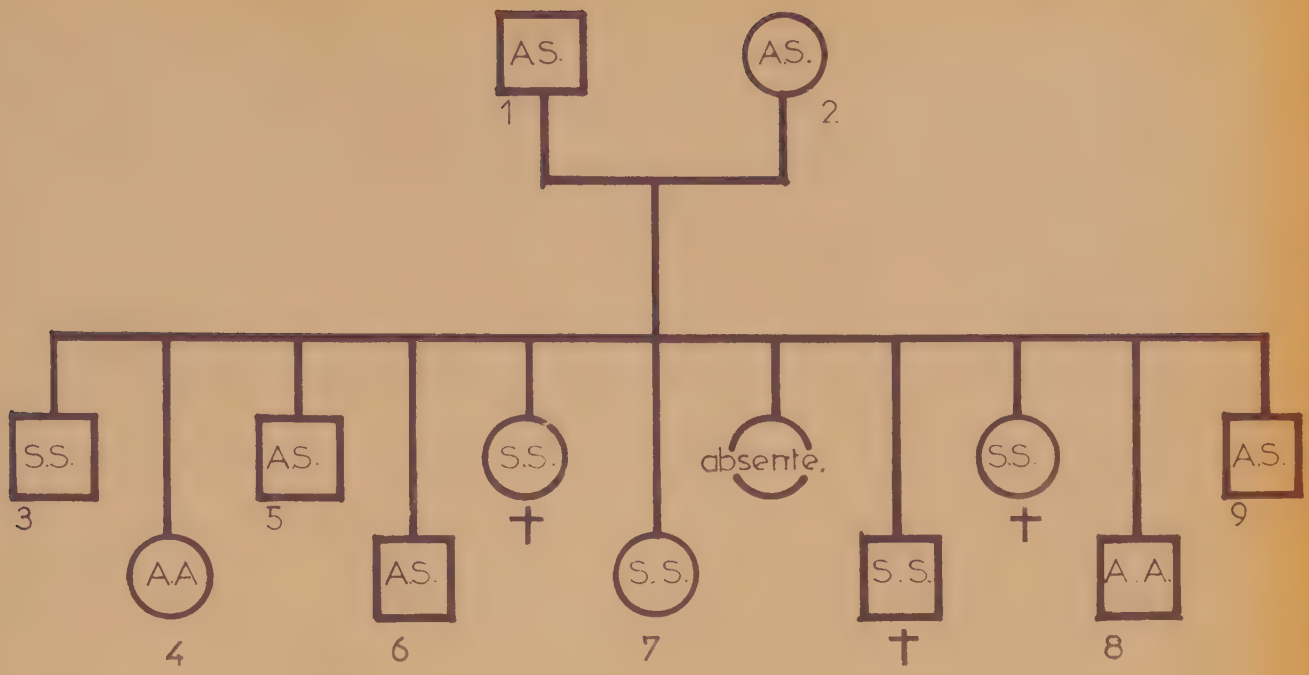
[illegible] gué et présentait une certaine pâleur des conjonctives, son [illegible] examen clinique tout à fait normal, il avait pourtant un taux de globules rouges à 3 M.. Francine et Bruno étaient les deux seuls homozygotes AA de la famille.

Tous les frottis sanguins et les gouttes épaisses à la recherche d'hémoparasite furent négatives mais Monsieur T. me signale que toute la famille prend sa nivaquine de façon [illegible]

Comme tout au long de cette étude on peut remarquer l'imprécision des renseignements obtenus, même dans les cas les plus favorables.

Tableau récapitulatif des résultats de la famille M.

N du Cas	Nom	Age	Groupe Sanguin	Nbre	Morphologie	Nbre	N %	E %	M %	L %	G E	Test d'Emmel	Electrophorèse de l'hémoglobine	Hb F
1	Georges Père	42	A	5,5	Légère anisocytose légère polychromatophilie.	4100	61	1	10	29	Toutes négatives. Prophylaxie anti-paludéenne prise assez régulièrement	80% 48h après	AS	< 1%
2	Isabelle Mère	39	B	4,4	Nale	4400	59	2	11	28		100% 48h après	AS	2%
3	Jacques	20	B	3,9 7 juin 71	Anisocytose Drépanocyte Hématies nucléées	5300	61	7	6	26		100% 4h après	SS	< 1%
4	Francine	19	AB	3,8	Anisocytose Polychromatophilie	6800	42	4	2	52		Négatif	AA	< 1%
5	Jean	18	AB	5,4	Nale	4700	34	11	2	53		100% 48h après	AS	< 1%
6	Christian	16	B	5,2	Nale	5600	29	16	1	56		30% 48h après	AS	< 1%
7	Adeline	12	B	3 1 Mai 71	Anisocytose Hématies nucléées Poïkilocytose Drépanocytes Polychromatophilie	5200	52	7	9	32		100% 4h après	SS	3,5%
8	Bruno	4	B	3,06	Nale	3200	46	13	9	32		Négatif	AA	1%
9	Pierre	3	B	4,6	Légère anisocytose légère polychromatophilie.	3800	35	6	3	56		100% 24h après	AS	1,2%



ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE

= témoin A.A.

ELECTROPHORESES DES HEMOGLOBINES DE LA FAMILLE

La drépanocytose, anémie héréditaire à cellules falciforme compromet la croissance et la santé de centaines de milliers d'enfants et en tue environ 80.000 par an en Afrique Noire (Lehman). Il n'est donc pas exagéré de parler à son sujet de fléau social.

Au cours d'un stage effectué en Afrique Equatoriale, nous avons été frappé par le grand nombre de drépanocytaires rencontrés dans les différents services que nous avons fréquentés et nous apportons ici, comme modeste contribution aux nombreux travaux mondiaux effectués sur ce sujet, l'étude de 30 cas suivis personnellement à l'hopital Adolphe Sicé de Pointe-Noire (République Populaire du Congo). Diverses investigations cliniques, biologiques et radiologiques ainsi que l'étude d'une famille de 11 enfant dont 5 sicklanémiques et 3 sicklémiques, nous ont permis de retrouver les traits caractéristiques de cette affection tant sur le plan médical que génétique.

Les 30 enfants étudiés au cours de ce travail étaient âgés de 5 mois à 23 ans. Quatre d'entre eux, âgés de moins de 22 mois, sont morts avant la fin de notre étude. Les autres dont l'existence est entrecoupée de crises aigües de falciformation, sont astreints à de nombreux séjours hospitaliers et ne peuvent donc suivre une scolarité normale. Certes, l'amélioration du niveau de vie et d'hygiène générale en Afrique permet d'espérer pour eux une survie de plus en plus longue, mais au prix de grandes difficultés ; à commencer par celle d'assurer regulièrement les indispensables transfusions, qui ne sont malheureusement que palliatives et ne sauraient remplacer une thérapeutique qui reste encore à mettre au point.

Actuellement, pour éviter la multiplication de ces cas dramatiques-rançon, rappelons l'avantage sélectif qui permet de diminuer la mortalité paludéenne du groupe- on ne peut

[illegible] l'éradication du paludisme dans ces régions d'Afrique, car alors la fréquence génétique au trait HbS, devenu moins utile, tomberait en quelques générations ; cela ne paraît malheureusement pas réalisable pour l'instant, ou bien vulgariser les notions de risque dû à la consanguinité, donner des conseils aux fiancés, prévenir ou interdire les unions entre hétérozygotes homologues ; mais cela suppose une organisation qui puisse assurer systématiquement le dépistage de tous les porteurs du trait S avant qu'ils ne procréent. Souhaitons donc, que la volonté du législateur et le développement des économies nationales permettent rapidement à chaque centre de surveillance de santé africain d'être doté des moyens d'investigation nécessaires.

Les remarquables découvertes récentes des généticiens et des biochimistes nous laissent prévoir le traitement de certaines affections héréditaires, mais dans combien de temps ?

En attendant, le rôle du médecin est de tenter de diminu[illegible] nai[illegible] d'adaptation de l'espèce à des conditions défavorables du milieu.

BIBLIOGRAPHIE

1) BERNARD J. et Coll. -
Abrégé d'hématologie - Masson - 1970 - (40 - 65 - 78) -

2) BESSIS M. - DOBLER J. et MANSON P. -
Discocytes et échinocytes dans l'anémie à cellules falciformes.
Examen au microscope électronique à balayage.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie - 1970 - Tome X n° 1
(63 - 74).

3) BESSIS M. et DOBLER J. -
Discocytes et échinocytes dans l'anémie à cellules falciformes.
Disposition des polymères d'hémoglobine.
Nouvelle Revue Française d'hématologie - 1970 - Tome X n° 6
(793 - 799)

4) BEUZARD Y. - BRUN B. and COHEN-SOLAR M. -
Anormal Hémoglobins.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie - 1971 - Tome XI n° 1
(61 - [illegible]).

5) BEZES H. -
Lésions osseuses au cours de la drépanocytose et de ses variantes
génétiques.
Encyclopédie Médico-chirurgicale - 1965 - Radiodiagnostic [illegible]

6) BOURREL P. - GRUET M. - PLASSART H. - PIQUARD B. et LABORDE J. -
Ostéomyélites à salmonelles et drépanocytose (à propos de
9 observations).
Médecine Tropicale - 1970 - vol. 30 - n° 6 - (785 - 792).

7) BRUMPT L.C. et BEN RACHID. -
Les hémoglobinopathies.
La Revue du Praticien - 1965 - Tome XV - n° 23 - (3074 - 3083).

8) CABANNES R. -
Les anémies par hémoglobines anormales.
Médecine d'Afrique Noire, Sénégal - 1969 - 16 - 3 - (245 - 252).

9) CARAYON A. - BERGERON J. et HONORAT H. -
Drépanocytose et grossesse (à propos de 9 observations). -
Bulletin de la Société médicale d'Afrique Noire, Langue fran-
çaise - 1969 - Tomme XIV - 3 - (555 - 560)

10) [illegible] - [illegible] et [illegible] -
Gravité comparée des ostéomyélites chez les drépanocytaires et chez les sujets [illegible]
Bull. Soc. Med. Afr. Noire, Lgue Fr. - 1969 - Tome XIV - 2 - (385 - 391).

11) CHARMOT G. - REYNAUD R. et BERGOT J. -
Cryoglobulinaemia and cold agglutinins in painful crises of sickle-cell anemia.
The Lancet - 1963 - 14-IX-63 - (540 - 541).

12) COQUELET M.L. - TRAVERSE DE P.M. - ISRAEL J. - PELLETIER P. et BLATRIX Ch. -
La double hétérozygotie Hémoglobinose [illegible]-Thalassémie chez les européens - étude d'une famille Sicilienne.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie - 1970 - Tome X - n° 4 (461 - 476).

13) COQUELET M.L. - JAEGER G. et TRAVERSE DE P.M. -
Le phénotype Hb.S > Hb.A ou Hb.C > Hb.A est-il un stigmate du trait thalassémique chez le Mélano-Africain ?
Comptes rendus des scéances de la Société de biologie - 1970 - T. 165 - n° 5 (997 - 1000)

14) CORNET A. - BRUMPT L.C. - TERRIS G. et COUMBARAS A. -
Hémoglobinose S.A. et ostéomyélite.
La Semaine des Hopitaux - 1969 - 45° année - n° 22 - (1533 - [illegible]).

15) DOURY P. -
Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale et drépanocytose chez une marocaine.
La Semaine des Hopitaux - 1970 - T. 46 - n° 3 - (204 - 209).

16) DREYFUS B. -
L'hémoglobine - Mécanisme et régulation de la biosynthèse.
Progrès en hématologie - [illegible] - 1970 - (151 - [illegible]).

17) GRAPPIN G. - LACOUR M. et OUDART J.L. -
A propos d'un cas de [illegible] grave chez un malade porteur du trait drépanocytaire.
Bull. Soc. Med. Afr. Noire, Lgue Fr.. - 1969 - T XIV - n° 1 - (93 - 94).

18) [illegible]

Nouvelles recherches sur une relation entre hémoglobines et facteur Rhésus chez les Africains.

La Semaine des Hopitaux - 1969 - T. 45 - n° 22 - (1547 - 1551).

19) JAEGER G. - COQUELET M.L. et TRAVERSE DE P.M. -

Thalassémie mineure dans une famille suédoise.

La Semaine des Hopitaux - 1969 - T. 45 - n° 22 - (1552 - 1554).

20) JAEGER B. et HENROTTE J.G. -

Résultats d'une enquête médico-biologique effectuée sur un groupe d'étudiants Africains et Malgaches à Paris.

Revue d'Hygiène et de Médecine Sociale - 1966 - T. 14 - n° 2 (125 - 144).

21) JUILLARD Martine. -

Hémoglobinopathie et médecine du travail.

Thèse Paris - 1966 -

22) LEHMANN H. et TRAVERSE DE P.M. -

Hémolyse et Hémoglobinopathies.

Annales de biologie clinique - 1962 - n° 5 - 6 - (401 - 408)

23) LEHMANN H. and HUNTSMAN R.G. -

Man's Haemoglobins. Including the haemoglobinopathies and their investigations.

North-holland publishing company - Ansterdam - 1966 - (102).

24) LEHMANN H. and HUNTSMAN R.G. -

Sicklanémie - Anémie à cellules falciformes.

Nursing Times - 1969 - 17 Avril -

25) LEHMANN H. and CARRELL R.W. -

Variations in structure of human haemoglobin.

British médical bulletin - 1969 - Vol. 25 - n° 1 - (14 - 23).

26) LEWIS R.A. -

Inhibition of sickling by phénothiazines : review of published studies and report on recent progress.

The journal Trop. Med. and Hyg. - 1964 - 67 - 12 - (307 - 310).

27) MULET M. - KAUFFMAN J.M. et BERGOT J. -

Aspects cliniques de la maladie drépanocytaire.

Médecine Tropicale - 1963 - Vol. 23 - n° 5 - (610 - 620).

Ostéomyélites à Salmonelles chez l'enfant noir africain.

Chirurgie [illegible]

29) NOSNY P. - PERQUIS P. - BOURREL P. - FILAUDEAU G. et DUCLOUX

Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale et drépanocytose chez le noir africain.

Chirurgie (Mém. Acad. de Chirurg.) - 1970 - 96 - (372 - 377).

30) OM.S. Rapport d'un groupe scientifique (n° 338 - 1966)

Hémoglobinopathies et troubles apparentés.

Concours Médical - 1967 - 16 Décembre - 89 - 50 - (8605 - 86[illegible]).

31) PERUTZ M.F. and LEHMANN H. -

Molecular Pathology and Human Haemoglobin.

Nature - 1968 - Vol. 219 - n° 5157 - 31 Août - (902 - 909).

32) Premières journées médicales d'Afrique Noire d'expression française.

Les Hémoglobines africaines.

5° journée médicale de Dakar - 1967 - mardi 17 Janvier -

33) REYNAUD R. -

La drépanocytose.

L'enfant en milieu tropical - 1965 - n°23 - (9).

34) ROSA J. - WACJMAN H. et BEUZARD Y. -

Les Hémoglobines humaines normales.

Nouv. Rev. Franç. d'Hémat. - 1971 - T. XI - n° 1 - (34 - 81)

35) SANKALE M. et FRAMENT V. -

Les manifestations osseuses de la drépanocytose.

Bull. de la Soc. Med. d'Afr. Noire, Lgue Fr. - 1969 - T. XIV - 2 - (363 - 372).

36) SERINGE Ph. - DESPRES P. et ALLANEAU Ch. -

Drépanocytose.

La Semaine des Hopitaux - 1970 - T. 46 - n° 4 - (223 - 237).

37) TRAVERSE DE J.M. et COQUELET M.L. -

Données récentes sur la biochimie des hémoglobines normales et pathologiques.

Revue du Praticien - 1965 - 11 Septembre - T. XV - n° 23 (2997 - 3013).

[illegible] TRAVERSE DE P.M. - [illegible] G. - [illegible]
et BR[illegible]

[illegible]ntribution à l'étude de la répartition des hémoglobines [illegible] les africains et les malgaches.

La Semaine des Hopitaux - 1969 - T. 45 - n° 22 (1540 - 1546).

39) TRAVERSE DE P.M. - COQUELET M.L. et JAEGER G. -

Hybridation héréditaire entre deux hémoglobines anormales dans une famille congolaise.

Compte rendu de l'Acad. des Sciences de Paris - 1963 - T. 257 (2208 - 2211).

40) WENNETIER P. Maître de recherche à l'O.R.S.T.O.M. -

Géographie du Congo-Brazzaville.

Ed. Gauthiers-Villard - Enseignement supérieur en Afrique Centrale.

41) BERNARD J. et RUFFIE J.

Hématologie géographique - Ecologie humaine, caractères héréditaires du sang - Ed. Masson - 1966 - (72 - 79 , 95 - 97)

42) TRAVERSE DE P.M. - COQUELET M.L. et PECHERY Cl. -

Détection des anomalies de l'hémoglobine en pratique courante.

Ed. CDU - Pl. de la Sorbonne - PARIS - 1969 -

43) Symposium : Abnormal Haemoglobine. Blackwell Scientific Publication - Oxford - Ed. Masson - 1959 - (204 - 208).

LE PRESIDENT DU JURY
DE THESE :
Monsieur BRUMPT, Professeur

LE DOYEN DE LA FACULTE
DE MEDECINE PARIS-SUD :
MONSIEUR MONSAINGEON, Professeur

Vu
et permis d'imprimer
LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS
MONSIEUR MALLET

MIS EN PAGE ET RELIE PAR
Chantal DORANCE
Francis CATELOY

SITUATION GEOGRAPHIQUE
DE LA REPUBLIQUE POPULAIRE
DU CONGO